

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA MELATONINA PARA EL MANEJO DE LOS
TRASTORNOS DEL SUEÑO EN EL AUTISMO: META-ANÁLISIS**

Jairo M. González Díaz

Liliana P. Méndez Álvarez

María del Rosario Rodríguez T.

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA
BOGOTÁ, DC. - 2015**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA MELATONINA PARA EL MANEJO DE LOS
TRASTORNOS DEL SUEÑO EN EL AUTISMO: META-ANÁLISIS**

**Jairo M. González Díaz
Liliana P. Méndez Álvarez
María del Rosario Rodríguez T.**

**Milcíades Ibáñez
Asesor Metodológico**

**Alexie Vallejo Silva
Asesor Científico**

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Psiquiatría

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA
BOGOTÁ, DC. – 2015**

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

AGRADECIMIENTOS

Al equipo docente del departamento de psiquiatría de la Universidad del Rosario, a nuestros familiares y amigos cercanos. A los profesores Alexie Vallejo y Milciades Ibáñez, sin cuyo apoyo este manuscrito no sería posible. A Jimmy Arévalo, por su apoyo en todo los aspectos estadísticos. A Javier y Luz Ángela por su apoyo en la recolección de datos y con quienes disfrutamos haber ganado el primer puesto del concurso de pósters en el congreso de residentes de 2015.

DEDICATORIA

A quienes sin esperar nada a cambio, han sido y son nuestro apoyo.

CONTENIDO

1. Introducción	12
2. Planteamiento del Problema.....	14
3. Pregunta de Investigación	16
4. Justificación	17
5. Marco Teórico.....	18
5.1. Generalidades: concepto y clasificación.....	18
5.2. Epidemiología y factores de riesgo.....	19
5.3. Biomarcadores neuroanatómicos, genéticos e inflamatorios.....	20
5.4. Estrategias terapéuticas en Autismo	21
5.5. Trastornos del sueño en niños con trastorno del espectro autista	21
5.6. Melatonina como hormona	23
5.7. Melatonina como medicamento.....	25
6. Objetivos	27
6.1. Objetivo general.....	27
6.2. Objetivos específicos	27
7. Propósito	28
8. Metodología	29
8.1. Diseño del estudio.....	29
8.2. Criterios de Elegibilidad	29
8.3. Fuentes de información.....	30
8.4. Búsqueda de artículos	30
8.5. Selección de artículos.....	31
8.6. Proceso de extracción de datos	32
8.7. Lista de datos	32
8.8. Evaluación de la calidad de los estudios y el riesgo de sesgo.....	32
8.9. Medidas de resumen.....	33
8.10. Síntesis de resultados	33
8.11. Control de sesgos de la revisión sistemática.....	33
8.12. Consideraciones éticas	33

8.13. Conflictos de interés.....	34
9. Cronograma.....	35
10. Resultados	36
10.1. Selección de estudios	36
10.2. Características de los estudios.....	36
10.3. Riesgo de sesgo en los estudios individuales.....	38
10.4. Síntesis de los resultados.....	40
11. Discusión.....	44
12. Limitaciones.....	47
13. Conclusiones	48
14. Recomendaciones.....	49
14.1. Para la práctica clínica:	49
14.2. Para la investigación:	49
15. Impacto esperado	50
15.1 Relacionado con la generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos tecnológicos.....	50
15.2. Conducente al fortalecimiento de la capacidad científica nacional.	50
15.3. Dirigido a la apropiación social del conocimiento.....	50
16. Referencias Bibliográficas	51
17. Anexos	58
Anexo 1. Resultados de la búsqueda en bases de datos primarias	58
Anexo 2. Resultados de la búsqueda en bases de datos de literatura gris.....	82
Anexo 3. Resultados de la búsqueda en bases de datos de ensayos clínicos	83
Anexo 4. Resultados de la búsqueda en bases de datos de revisiones sistemáticas.....	83
Anexo 5. Tabla de captura de información de los artículos seleccionados.....	84

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Estrategia "PICO" para la formulación de la pregunta clínica	16
Tabla 2: Medicamentos empleados para el manejo de los problemas del sueño en autismo	23
Tabla 3. Criterios de selección.....	29
Tabla 4. Sintaxis de búsqueda.....	31
Tabla 5. Características de los estudios incluidos.....	37
Tabla 6. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos	39
Tabla 7. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos	39

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Metabolismo de la melatonina.....	24
Figura 2. Flujograma de selección de estudios	38
Figura 3. Meta-análisis para el desenlace "Tiempo total de sueño"	40
Figura 4. Meta-análisis para el Desenlace "Latencia de sueño"	41
Figura 5. Meta-análisis para el Desenlace "Número de despertares nocturnos".....	41
Figura 6. Gráficos de embudo para la evaluación del sesgo de publicación	42

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Resultados de la búsqueda en base de datos primarias	58
Anexo 2. Resultados de la búsqueda en bases de datos grises.....	82
Anexo 3. Resultados de la búsqueda en bases de datos de ensayos clínicos	83
Anexo 4. Resultados de la búsqueda en bases de datos de revisiones sistemáticas.....	83
Anexo 5. Tabla de captura de información de los artículos seleccionados.....	84

ABREVIATURAS
(Organizadas en orden alfabético)

<i>5-HT</i>	5-Hidroxitriptamina o Serotonina
<i>5-HTP</i>	5-Hidroxitriptófano
<i>cAMP</i>	Adenosín Monofosfato cíclico
<i>CIE-10</i>	Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición
<i>CYP</i>	Citocromo P450
<i>DECS</i>	Térmicos clave en Lilacs
<i>DSM 5</i>	Manual Estadístico y Diagnóstico, quinta edición
<i>DSM-IV</i>	Manual Estadístico y Diagnóstico, cuarta edición
<i>DSM-IV-TR</i>	Manual Estadístico y Diagnóstico, cuarta edición, texto revisado
<i>ECA</i>	Ensayo Clínico Aleatorizado
<i>EMTREE</i>	Térmicos clave en EMBASE
<i>FDA</i>	Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos
<i>M1, M2</i>	Receptores melatoninérgicos Tipo 1 y Tipo 2, respectivamente
<i>MeSH</i>	Términos clave en Medline
<i>TDAH</i>	Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
<i>TEA</i>	Trastorno(s) del Espectro Autista

INTRODUCCIÓN: El 80% de los niños y adolescentes con trastornos del espectro autista (TEA) presenta algún trastorno del sueño, en cuya génesis al parecer intervienen alteraciones en la regulación de la melatonina. El objetivo de este meta-análisis fue determinar la eficacia y seguridad de la melatonina para el manejo de ciertos trastornos del sueño en niños con TEA.

MÉTODOS: Tres revisores extrajeron los datos relevantes de los ensayos clínicos aleatorizados doble ciego de alta calidad publicados en bases de datos primarias, de ensayos clínicos, de revisiones sistemáticas y de literatura gris; además se realizó búsqueda en bola de nieve. Se analizaron los datos con RevMan 5.3. Se realizó un análisis del inverso de la varianza por un modelo de efectos aleatorios para las diferencias de medias de los desenlaces propuestos: duración del tiempo total, latencia de sueño y número de despertares nocturnos. Se evaluó la heterogeneidad inter-estudios con el parámetro I^2 .

RESULTADOS: La búsqueda inicial arrojó 355 resultados, de los cuales tres cumplieron los criterios de selección. La melatonina resultó ser un medicamento seguro y eficaz para aumentar la duración total del sueño y disminuir la latencia de sueño en niños y adolescentes con TEA; hasta el momento la evidencia sobre el número de despertares nocturnos no es estadísticamente significativa.

DISCUSIÓN: A la luz de la evidencia disponible, la melatonina es una elección segura y eficaz para el manejo de ciertos problemas del sueño en niños y adolescentes con TEA. Es necesario realizar estudios con mayores tamaños muestrales y comparados con otros medicamentos disponibles en el mercado.

PALABRAS CLAVE: Autismo, Melatonina, Trastornos del Sueño

INTRODUCTION: Up to 80% of children and adolescents with autism spectrum disorders (ASD) has a sleep disorder, in whose genesis some alterations in the regulation of melatonin are apparently involved. The aim of this meta-analysis was to determine the efficacy and safety of melatonin for management of certain sleep disorders in children with ASD.

METHODS: Three reviewers extracted relevant data from high-quality double-blind randomized clinical trials published in primary, clinical trials, systematic reviews and gray literature databases; further search was conducted in snowball. Data were analyzed with RevMan 5.3. An inverse of variance analysis by random-effects model was made for the mean differences of the proposed outcomes was performed (total sleep time, sleep onset latency and number of nighttime awakenings). Inter-study heterogeneity was evaluated with I^2 parameter.

RESULTS: The initial search yielded 355 results, of which three met the selection criteria. Melatonin was found to be a safe and effective drug to increase total sleep time and decrease sleep onset latency in children and adolescents with ASD; so far the evidence on the number of night awakenings is not statistically significant.

DISCUSSION: According to available evidence, melatonin is a safe and effective choice for managing certain sleep problems in children and adolescents with ASD. Studies are needed with larger sample sizes and comparing with other drugs available in the market.

KEYWORDS: Autism, Melatonin, Sleep Disorders

1. Introducción

Los trastornos del espectro autista constituyen un conjunto de síndromes que se caracterizan por un pobre patrón de interacción social, deterioro en la comunicación interpersonal y la presencia de conducta repetitiva o estereotipada. En la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) se agrupan bajo el nombre de trastornos generalizados del desarrollo en tanto en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) el título de trastornos generalizados del desarrollo pasa al término de Trastornos del Espectro Autista (TEA). (1)

Los individuos con trastornos del espectro autista, además de exhibir los síntomas cardinales también suelen presentar síntomas secundarios como hiperactividad, agresión auto y/o heterodirigida, síntomas depresivos (especialmente en la adolescencia), conducta suicida, síntomas psicóticos, enlentecimiento psicomotor y trastornos del sueño (2). Para el manejo de varios de estos síntomas, han sido empleados múltiples medicamentos, incluyendo antipsicóticos, antidepresivos y anticonvulsivantes, para los cuales, los estudios han demostrado eficacia clínica pero cuyo uso se ve limitado por la frecuencia de aparición de efectos adversos (3,4).

Uno de los principales síntomas secundarios que afecta de manera importante a los niños y adolescentes con diagnóstico de TEA y su familia, son los trastornos del sueño. Se ha identificado que el 80% de estos niños y adolescentes presenta algún trastorno del sueño, en cuya génesis al parecer intervienen alteraciones en la regulación de la melatonina (5). Los primeros ensayos con esta molécula iniciaron como un intento por corroborar la hipótesis de que en este grupo de pacientes existen diferencias en el ritmo circadiano por una incapacidad para reconocer ciertas señales ambientales y alteraciones propias en el metabolismo de la melatonina (6).

Tras dos décadas, de realización de múltiples estudios de diversa complejidad metodológica y debido a los hallazgos sobre el papel que juega la melatonina como posible causa primaria en los trastornos del sueño en niños con TEA, la melatonina se ha empleado como medicamento alternativo para el manejo de estos problemas, ya que ha mostrado resultados prometedores en la inducción y mantenimiento del sueño (7). No obstante, se desconoce la evidencia disponible respecto al uso de melatonina en niños y adolescentes con trastornos del espectro autista, por lo que se ha propuesto la

ejecución de una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad de la melatonina para el manejo de ciertos trastornos del sueño en niños con TEA.

2. Planteamiento del Problema

La prevalencia de los trastornos del espectro autista (TEA) se ha incrementado en un 78% en los Estados Unidos solamente entre 2007 y 2013 (8). Por ello múltiples actores del sistema de salud que incluyen médicos de familia, enfermeras y psiquiatras generales atenderán en algún momento a niños y adolescentes con algún TEA, por lo que se hace especialmente vital convertirse en expertos para detectar y tratar los trastornos comórbidos en este grupo de niños, tales como los trastornos del sueño.

En general, los niños con TEA experimentan mayores tasas de trastornos del sueño que aquellos sin trastornos del neurodesarrollo (9,10), en un rango entre 45% y 86% con reportes que muestran que más de la mitad de los niños con TEA tienen al menos un problema del sueño (11), una mayor tendencia a la cronicidad y refractariedad (12), mayor uso de servicios de salud (13). Los problemas del sueño en este grupo de pacientes, aunque variados, pueden ser agrupados en tres grandes categorías: insomnio, disminución en su duración y parasomnias.

Dos de los problemas del sueño más prevalentes entre estos niños son las dificultades para iniciar y mantener el sueño, alcanzando tasas de incluso el 60% (14) y una alta tendencia a experimentar latencia de sueño más prolongadas que otros niños (15). Además, los padres y cuidadores de estos niños suelen reportar un mayor número de despertares nocturnos, los cuales a su vez son de mayor duración (16). Todos estos hallazgos, junto a una tendencia a despertar más temprano (14), repercuten en la duración total del sueño.

Aunque aún son motivo de debate ciertos factores de riesgo, algunos estudios han mostrado que la aparición de estos trastornos del sueño está relacionada con la severidad del autismo, el género masculino, la presencia de problemas conductuales comórbidos, la edad (al menos con respecto al tipo de problema del sueño exhibido), las alteraciones en los niveles y metabolismo de melatonina, entre otros (17). No se debe perder de vista que hay múltiples condiciones médicas que pueden contribuir a las alteraciones del sueño en estos niños, como las alteraciones digestivas (Reflujo gastroesofágico, constipación, dolor abdominal), las convulsiones, los ronquidos, la tos nocturna, los episodios de odontalgia, los eczemas, entre otros (18).

De cualquier forma, el impacto de los problemas del sueño en el niño y su entorno es innegable. Se ha encontrado, por ejemplo, una relación significativa entre los trastornos del sueño y la conducta diurna (19), los síntomas afectivos (20) y los síntomas sociales y comunicacionales centrales en el autismo (21), así como un efecto indudable en la familia del paciente, las cuales reportan mayores niveles de estrés (22) y dificultades en los patrones de sueño parentales (23).

La primera línea de manejo incluye intervenciones conductuales, como las técnicas de extinción estándar y graduada, despertar nocturno programado, acostar temprano progresivo, agotamiento de estímulos y cronoterapias (24). El inicio de psicofármacos debe postergarse sólo hasta cuando las medidas conductuales hayan sido infructuosas y muchos expertos han recomendado en este punto el uso de melatonina por su eficacia y seguridad, no obstante se desconoce la evidencia clínica disponible en la actualidad para recomendar o no su uso amplio en la población infanto juvenil.

3. Pregunta de Investigación

¿ES EFICAZ Y SEGURO EL USO DE MELATONINA PARA EL MANEJO DE LOS PROBLEMAS DEL SUEÑO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA?

Se empleó la estrategia “PICO” para la construcción de la pregunta de investigación, así:

Tabla 1: Estrategia "PICO" para la formulación de la pregunta clínica

Paciente y problema	Población general de ambos géneros, sin distingo de raza, menor de 18 años de edad, con diagnóstico de algún Trastorno del Espectro Autista.
Intervención	Tratamiento con Melatonina.
Comparación	Placebo
Resultado (Outcomes)	Aumento del tiempo total de sueño, disminución de la latencia de inicio del sueño, disminución del número total de despertares nocturnos y perfil de eventos adversos.

4. Justificación

Las limitaciones en los niños y adolescentes con autismo son amplias y, en la mayoría de las ocasiones, dramáticas. Los efectos de este grupo de trastornos sobre la interacción social, el afecto, la comunicación y la conducta son ampliamente conocidas y constituyen los síntomas centrales de la enfermedad, para los cuales aún no hay un tratamiento efectivo. Sin embargo, estos trastornos arrasan con muchos otros aspectos del acontecer psíquico de quienes los padecen, incluyendo síntomas como irritabilidad, agresión auto y heterodirigida, depresión, estereotipias, inatención, hiperactividad e insomnio que si bien son secundarios, conllevan un importante efecto sobre la funcionalidad de quienes los padecen, sus familiares y sus cuidadores. Múltiples estrategias terapéuticas se han ensayado teniendo en cuenta los perfiles de eficacia y seguridad en adultos con trastornos similares. No obstante, hay un continuo interés por desarrollar medicamentos con bajas tasas de eventos adversos y buena eficacia clínica para el tratamiento de varios de estos síntomas, incluido el empleo de melatonina para los problemas del sueño.

Actualmente hay consenso respecto al papel del sueño para el buen funcionamiento psíquico. Sin embargo, varios estudios muestran que hasta cuatro de cada cinco niños con TEA tienen algún trastorno del sueño, siendo los más comunes la dificultad para conciliar el sueño y el insomnio de múltiples despertares, así como el síndrome de piernas inquietas y el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (5). A su vez, estas alteraciones en el patrón de sueño pueden desencadenar toda suerte de complicaciones diurnas, que incluyen irritabilidad, inquietud, falta de concentración, impulsividad, empeoramiento de la interacción social, aumento de las conductas estereotipadas y problemas afectivos tales como ansiedad y depresión. Dichos trastornos no solo afectan y limitan a los niños con TEA pues suelen afectar también a los cuidadores y familiares cercanos, lo que aumenta los desafíos a los que se enfrentan diariamente al cuidar a un niño con una discapacidad en su desarrollo (25). Por ello se hace necesario conocer la evidencia disponible que permita recomendar el uso de melatonina, una hormona cuyo metabolismo parece verse afectado en cierto número de pacientes con trastornos del espectro autista y que en calidad de medicamento es aparentemente seguro y eficaz para el tratamiento de algunos problemas del sueño en esta población de niños y adolescentes, contexto en el cual surge la realización de la presente revisión y meta-análisis.

5. Marco Teórico

5.1. Generalidades: concepto y clasificación.

La primera descripción del autismo como entidad clínica fue realizada en 1943 por el psiquiatra infantil Leo Kanner, quien detalló claramente el cuadro clínico de once niños en quienes evidenció conductas estereotipadas e inhabilidad para establecer relaciones sociales y cuyo antecedente común eran “familias altamente inteligentes y padres de corazón frío, muy interesados en abstracciones científicas, literarias o artísticas pero con escaso interés genuino en las personas” (26). Posteriormente, el pediatra vienés Hans Asperger identificó síntomas similares en cuatro niños que mostraban ser “excepcionalmente dotados” (27), cuadro clínico más tarde denominado Síndrome de Asperger por Lorna Wing (28).

Es a partir de la tercera edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) que se realiza la primera definición operativa de esta entidad, claramente influenciada por los trabajos de Michael Rutter que proponían cuatro criterios para el diagnóstico del autismo: deterioro social, alteraciones del lenguaje, tendencia a la repetición e inicio antes de los 3 años (29). En las revisiones siguientes del DSM (DSM-IV y DSM-IV-TR) y en la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) estos criterios se mantuvieron y se agruparon bajo el título de Trastornos Generalizados del Desarrollo, capítulo en el que se incluían el autismo clásico (Tipo Kanner), el síndrome de Asperger, el trastorno generalizado del desarrollo No Especificado, el Síndrome de Rett (causado por mutaciones en el gen MECP2 con regresión desintegrativa posterior a los 5 años) y el trastorno desintegrativo de la infancia (síndrome en el que los pacientes tienen un desarrollo normal los primeros 2 años de vida y posteriormente presentan un período de regresión desintegrativa antes de los 10 años).

En el DSM-5 el título de trastornos generalizados del desarrollo pasa al término de Trastornos del Espectro Autista (TEA), se eliminan los subtipos y la triada clásica da paso a una diada diagnóstica determinada por: dificultades en comunicación e interacción social y conductas, intereses o actividades restrictivas y repetitivas (30); también se excluyó el síndrome de Rett y el trastorno desintegrativo de la

infancia por ser conceptualmente diferentes.

Hoy en día el autismo se concibe como un conjunto de trastornos del desarrollo de etiología compleja y manifestaciones clínicas de diversa severidad ubicados dentro de un espectro continuo. Además de los síntomas cardinales, algunos síntomas secundarios como hiperactividad, agresión auto y/o heterodirigida, síntomas depresivos (especialmente en la adolescencia), conducta suicida, síntomas psicóticos y enlentecimiento psicomotor (que puede conllevar incluso a catatonía) hacen parte del cuadro clínico (2), por lo que se deben tener presentes como diagnósticos diferenciales la discapacidad intelectual (la cual puede ser comórbida), el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), los trastornos afectivos, los trastornos psicóticos y la timidez excesiva.

5.2. Epidemiología y factores de riesgo

En los trabajos realizados por Victor Lotter, en Inglaterra en 1960, la prevalencia del autismo rondaba el 4,1/10.000. En la década de los noventa la prevalencia del trastorno ascendió a 10-16 por 10.000 habitantes y en estudios más recientes incluso se reportan cifras de 60 de cada 10.000 personas (31). Actualmente la prevalencia mundial del autismo se encuentra entre 0,62 y el 0,7%, con estimativos que alcanzan incluso el 1-2% (32). Esta variabilidad, aunque motivo de controversia y debate, es quizá producto de los cambios en la conceptualización de la enfermedad, los criterios diagnósticos y su estandarización, así como el mayor énfasis en el diagnóstico temprano, la mayor conciencia y el reconocimiento del trastorno (33). En Latinoamérica sólo existen datos disponibles de muestras pequeñas en Argentina, Brasil, Venezuela y México, con tasas que fluctúan entre 13 y 27 de cada 10.000 personas según Elsabbagh et al. (34). Es claro, de cualquier forma, que la alta prevalencia de los TEA y su alto potencial discapacitante, hace que sean considerados un problema en salud pública.

En los diferentes estudios epidemiológicos realizados se ha identificado diversos factores de riesgo sin que ninguno por sí solo sea suficientemente importante para causar la enfermedad, entre los que se cuentan principalmente la edad reproductiva avanzada de los padres (35) (la cual podría estar relacionada con mutaciones en las líneas germinales, especialmente de origen paterno (36), las complicaciones obstétricas (37) y la exposición a ciertos químicos (38) durante la gestación (que generarían alteraciones en el neurodesarrollo). Inicialmente en 1970 se documentó la asociación de la

infección por rubeola congénita y autismo sin embargo su frecuencia ha disminuido con el uso de la vacuna triple viral.

Aunque una detección temprana conllevaría a intervenciones oportunas y mejoraría el pronóstico de los TEA (39), sólo hacia los 18 o 24 meses de edad es posible realizar un diagnóstico con mayor certeza (40). No obstante, se considera que ante la presencia de signos sutiles del trastorno como irritabilidad, respuestas escasas o excesivas, cambios en el nivel de actividad y déficits en el desarrollo motor grueso, se debe sospechar y estar atentos ante el desarrollo de los síntomas clásicos del trastorno (41).

5.3. Biomarcadores neuroanatómicos, genéticos e inflamatorios

Con cierta frecuencia se ha documentado en los individuos con TEA una conectividad neuronal atípica, evidenciada a nivel estructural en diferencias en amígdala, hipocampo, precuña (42) y regiones de la materia blanca como los fascículos arqueado y uncinado (43) y a nivel funcional por hipoactividad de la corteza prefrontal medial, el giro temporal superior, la unión temporoparietal, la amígdala y el giro fusiforme (44). En estudios post-mortem, se ha observado en niños incrementos significativos en el número de neuronas en la corteza prefrontal y reducción de número de neuronas en la amígdala, cerebelo, giro fusiforme (45).

Así como en otras entidades, en el autismo también se han identificado procesos de neuroinflamación persistente dados por aumento en las concentraciones de citoquinas proinflamatorias y alteración de la función de inmunidad celular lo que finalmente afecta procesos propios del neurodesarrollo (46).

Se ha evidenciado además que la heredabilidad del autismo es mayor al 80% según estudios realizados en gemelos (47), lo cual demuestra su origen en una interacción entre genes y ambiente. Entre los genes estudiados, Banerjee, Riordan y Bhat (48) destacan: genes “sinápticos” (neuroliginas, SHANK y neurexinas) que codifican a proteínas cruciales para la formación, maduración y estabilización sináptica, genes de la arquitectura de la cromatina (MECP2), genes morfogénicos y reguladores del crecimiento celular (HOXA1, PTEN, EIF4E) y genes relacionados con el calcio

(CACNA1C, CACNA1F, KCNMA1 y SCN2A).

5.4. Estrategias terapéuticas en Autismo

La corriente terapéutica contemporánea de los trastornos de espectro autista invita a un manejo individualizado, multidisciplinario y multidimensional, enfocado en intervenciones conductuales y educativas. Los medicamentos tienen sólo una función coadyuvante pues hasta el momento ningún fármaco ha logrado mostrar eficacia en los problemas sociales y comunicacionales de estos niños (3).

Aproximadamente entre el 45 y 75% de los niños con TEA reciben medicamentos, principalmente indicados para el control de conductas disruptivas, insomnio, hiperactividad, impulsividad, irritabilidad, auto y heteroagresividad, inatención, ansiedad, depresión, síntomas obsesivos, pataletas, arranques de ira, conductas repetitivas y rituales (3). Los medicamentos más usados son antidepresivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes y/o estimulantes (4), aunque los únicos medicamentos aprobados por la FDA para el manejo de síntomas conductuales son la risperidona y el aripiprazol (49). Además, se han empleado algunas medicinas alternativas y complementarias como melatonina, vitaminas, ácidos grasos omega 3 y dieta especiales (libres de gluten y caseína), pero su efectividad aún no está claramente establecida (50).

5.5. Trastornos del sueño en niños con trastorno del espectro autista

Es clara la importancia del sueño para la optimización de la cognición, la memoria, la regulación del comportamiento y el aprendizaje (5). Sin embargo, varios estudios muestran que hasta cuatro de cada cinco niños con TEA tienen algún trastorno de sueño y que el grado de deterioro cognitivo y el subtipo de trastorno del espectro autista tiene escasa influencia en la presentación de los trastornos del sueño (5). Entre los problemas del sueño más comunes en esta población se incluyen la dificultad para conciliar el sueño y el insomnio de múltiples despertares, así como el síndrome de piernas inquietas y el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (5).

Las dificultades en el patrón de sueño en niños con TEA pueden desencadenar otro tipo de alteraciones, incluyendo irritabilidad, inquietud, falta de concentración, impulsividad, empeoramiento

de la interacción social, aumento de las conductas estereotipadas y problemas afectivos tales como ansiedad y depresión. Dichos trastornos no solo afectan y limitan a los niños con TEA pues suelen afectar también a los cuidadores y familiares cercanos, lo que aumenta los desafíos a los que se enfrentan diariamente al cuidar a un niño con una discapacidad en su desarrollo (25).

Aunque son numerosas las causas detrás de los trastornos del sueño en niños con TEA, como el uso de medicamentos para condiciones comórbidas como la risperidona y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ya que pueden exacerbar el síndrome de piernas inquietas y el trastorno del movimiento periódico de las extremidades (25). Sin embargo, en los niños con TEA se ha encontrado una capacidad reducida para percibir e interpretar las señales ambientales que ayudan a sincronizar el sueño, por lo que suelen carecer de una comprensión del tiempo y los ciclos diarios normales (6), por lo que algunos pacientes son incapaces de conciliar el sueño hasta altas horas de la noche aunque sean motivados a hacerlo, mientras otros pueden exhibir ritmos sueño-vigilia irregulares, con la falta de aparición fija de sueño y desplazamiento de tiempo, y múltiples siestas dispersas durante el día y la noche. En este sentido, algunos autores esgrimen como factor etiopatológico inicial una deficiencia endógena de melatonina que altera el ciclo circadiano del sueño y vigilia.

En cuanto a las estrategias conductuales, se ha observado que los niños con trastornos del espectro autista requieren de una rutina para dormir asociado la no realización de actividades estimulantes 3 a 4 horas previas a dormir y a un ambiente cálido y tranquilo donde los estímulos visuales y auditivos sean mínimos. También se ha empleado la técnica de extinción en la cual los padres inicialmente disminuyen el número y el tiempo de siestas en el día, el niño solo es llevado a la cama al momento de estar con sensación de sueño y los padres lo acompañan en la habitación sin necesidad de establecer contacto físico (no meterse en la cama con el niño) ni verbal con el niño (24). Del uso de medicamentos para el tratamiento de los trastornos de sueño en niños, solo se indica cuando las estrategias conductuales han fallado y cuando el problema específico en el ciclo de sueño se ha identificado teniendo en cuenta los beneficios versus los riesgos del uso de la medicación, siendo varios los medicamentos que suelen emplearse en el manejo de los trastornos de sueño de estos pacientes, pocos de ellos estudiados en ensayos clínicos aleatorizados (Tabla 2).

Tabla 2: Medicamentos empleados para el manejo de los problemas del sueño en autismo

Familias	Medicamentos	Indicaciones
Agonistas alfa	Clonidina, Guanfacina	Latencia de sueño prolongada
Antihistamínicos	Difenhidramina, Hidroxicina	Despertares nocturnos
Benzodiacepinas	Clonazepam	Latencia de sueño prolongada, mantenimiento del sueño
Agonistas benzodiacepínicos	Zolpidem, Zaleplon, Eszopiclona	Latencia de sueño prolongada, mantenimiento del sueño
Antidepresivos	Trazodona, Nortriptilina, Paroxetina, Mirtazapina	Latencia de sueño prolongada, mantenimiento del sueño
Otros	Melatonina	Aparición de latencia del sueño, Mantenimiento del sueño, Alteraciones del ritmo circadiano, Producción de melatonina anormal

Con datos de: Coury, D. L., Anagnostou, E., Manning-Courtney, P., Reynolds, A., Cole, L., McCoy, R., ... & Perrin, J. M. (2012). Use of psychotropic medication in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 130(Supplement 2), S69-S76.

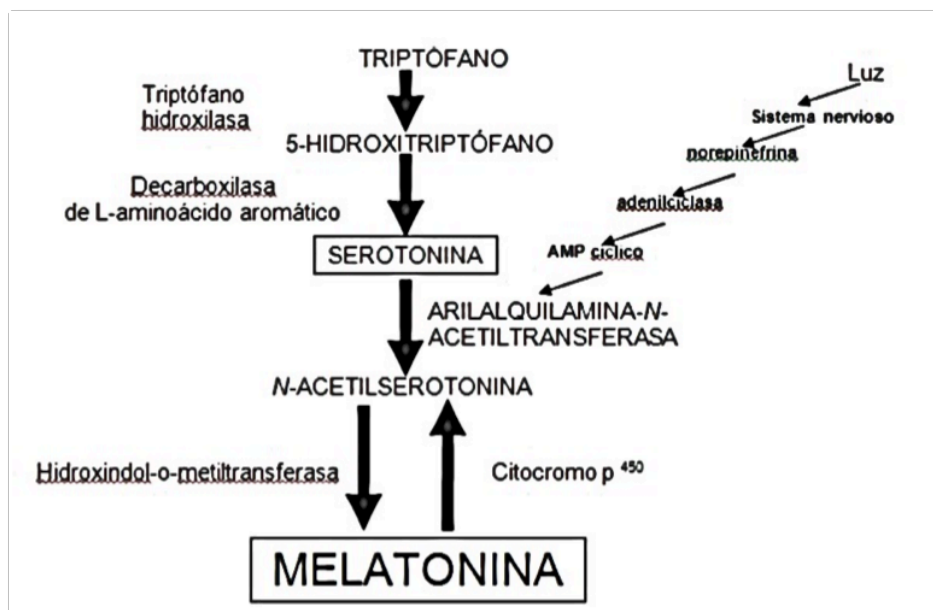
Debido a los hallazgos sobre el papel que juega la melatonina como posible causa primaria en los trastornos del sueño en niños con TEA, esta se ha empleado como medicamento alternativo y ha mostrado resultados prometedores tales como inducir el sueño y mejorar la duración total del sueño al disminuir el número de despertares y la latencia de sueño inicial (7).

5.6. Melatonina como hormona

La melatonina es una neurohormona endógena producida predominantemente en la glándula pineal, así como en el tracto intestinal, la piel y la médula osea, descubierta en las extracciones de la glándula pineal de la especie bovina a finales de los 50 por Lerner y colaboradores (51), época en la que se evidenciaron sus propiedades sobre el sueño.

La melatonina se sintetiza en las mitocondrias a partir del L-triptófano a través de varios intermediarios metabólicos: Inicialmente el L-triptófano se convierte en 5-hidroxitriptófano (5-HTP) y luego en serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) la cual es acetilada (N-acetilserotonina) y finalmente transformada en melatonina en dos pasos metabólicos adicionales que implican la N-acetiltransferasa (Figura 1). La melatonina se metaboliza a nivel hepático en un 80-90%, al convertirse en 6-sulfatoximelatonina, un compuesto inactivo excretado en la orina (52).

Figura 1. Metabolismo de la melatonina.



Su secreción se ve influenciada por el ciclo día/noche, por lo que su producción aumenta poco después de la oscuridad y alcanza sus picos de máxima concentración entre las dos y cuatro de la mañana para luego caer lentamente hasta el amanecer. La secreción de melatonina en niños hasta los tres meses de edad es poca. Con el transcurrir de los años la concentración sanguínea de la melatonina va decreciendo siendo en niños mayores un pico de concentración de 325 pg/mL, en los adultos jóvenes de 10 a 60 pg/mL y en ancianos mucho menor (53).

Se conoce que la melatonina ejerce sus acciones a través de múltiples mecanismos. La mayoría de las acciones fisiológicas son mediadas a través de receptores acoplados a la proteína G, que se expresan en diferentes tejidos. Los receptores de la melatonina unidos a membrana (MT 1 y MT 2) se han

identificado en diferentes áreas del sistema nervioso central, así como en tejidos periféricos; su activación depende de la disminución de concentraciones cAMP. Las funciones de estos receptores aún no están completamente definidas sin embargo se ha encontrado que los receptores M1 están involucrados en la promoción de la función del sueño que ejerce la melatonina en tanto los receptores M2 juegan un papel importante en la actividad de re sincronización de la melatonina. Los dos parecen estar involucrados en la fisiopatología y farmacología de trastornos del sueño, ansiedad, depresión y el dolor (54).

5.7. Melatonina como medicamento.

La melatonina es absorbida rápidamente por vía oral y alcanza el nivel máximo en plasma entre los 20 y 30 minutos tras su administración oral y se mantiene unos 90 minutos para luego declinar rápidamente. Su biodisponibilidad es amplia (55). La vida media oscila entre unos 40 y 50 minutos, cuando es hidrolizada a nivel hepático por las isoenzimas 1A2 y 2C19 del citocromo (CYP) 450 para luego ser excretada por vía renal.

Circadin el primer medicamento desarrollado con las características propias de la melatonina aprobado en el 2007, para su comercialización en la Unión Europea para el tratamiento del insomnio primario en pacientes mayores de 55 años (56). Su presentación es tabletas de 2mg; los niveles de melatonina con dicho medicamento se alcanzan rápidamente y se mantienen entre 3 a 4 horas con un descenso lento. Su eficacia se observa en trastornos de sueño de mantenimiento, principalmente.

El Ramelteon fue el primer agonista melatonérgico aprobado para uso humano. En 2005, se aprueba en los Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del insomnio. Tiene alta afinidad por los receptores M1 y M2 (55). La dosis indicada es 8mg una hora antes de acostarse y 4mg en adultos mayores. En todos los estudios clínicos realizado hasta la fecha para evaluar su eficacia y seguridad en pacientes con insomnio crónico, se ha encontrado que el Ramelteon reduce la latencia de la aparición de sueño y aumenta su duración total.

Se han descrito como efectos adversos al uso de melatonina de poca frecuencia: irritabilidad, nerviosismo, inquietud, insomnio, sueños anormales, ansiedad, migraña, letargia, hiperactividad

psicomotriz, mareos, somnolencia, dolor abdominal, dolor en epigastrio, dispepsia, úlceras en la boca, sequedad de boca, hipertensión arterial, hiperbilirrubinemia, alteración de pruebas funcionales, dermatitis, sudoración nocturna, prurito, exantema, prurito generalizado, piel seca (57).

6. Objetivos

6.1. Objetivo general

Determinar la eficacia y seguridad de la melatonina en el manejo de los problemas del sueño en niños y adolescentes con Trastornos del Espectro Autista.

6.2. Objetivos específicos

- Conocer y resumir la evidencia disponible para el manejo de los problemas del sueño en niños y adolescentes con trastornos del espectro autista.
- Caracterizar la población con Trastornos del Espectro Autista susceptible de recibir manejo con melatonina.
- Describir los diferentes esquemas de tratamiento con melatonina.
- Describir los efectos adversos y su frecuencia de aparición en pacientes con trastornos del espectro autista que reciben tratamiento con melatonina.

7. Propósito

El propósito de esta revisión sistemática de la literatura y meta-análisis es revisar la evidencia existente y los resultados referentes a eficacia y seguridad de la melatonina en niños y adolescentes con Trastornos del Espectro Autista para el manejo de los trastornos del sueño, de tal manera que se pueda sustentar su uso en población pediátrica colombiana como estrategia económica, beneficiosa y de fácil acceso.

8. Metodología

8.1. Diseño del estudio

Revisión sistemática de la literatura y Meta-análisis.

8.2. Criterios de Elegibilidad

8.2.1. Tipo de estudios incluidos: Ensayos clínicos aleatorizados doble-ciego controlados con placebo. Según la clasificación de la US Agency for Healthcare Research and Quality, por los criterios de selección definidos la totalidad de los artículos incluidos en esta revisión tuvo un nivel de evidencia Ib. Se tuvieron en cuenta los criterios de selección expuestos en la Tabla 3.

Tabla 3. Criterios de selección

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
Ensayo clínico aleatorizado (ECA)
ECA que incluya pacientes diagnosticados con Trastorno del Espectro Autista según los criterios DSM-5, alguno de los diagnósticos incluidos en el capítulo Trastornos Generalizados del Desarrollo del DSM-IV-TR o según los criterios CIE-10, todos confirmados con al menos una herramienta diagnóstica.
ECA que evalúe la eficacia de la melatonina para el control de los trastorno del sueño en pacientes con diagnósticos incluidos en el Espectro Autista.
CRITERIO DE EXCLUSIÓN
ECA con un diseño metodológico deficiente cuantificado por un puntaje menor a 3 en la escala de Jadad.

8.2.2. Período de publicación e idioma

El intervalo de tiempo utilizado para la búsqueda fue el comprendido entre 1994 y 2014. No se restringieron los resultados por idioma. Sólo se incluyeron experimentos clínicos finalizados.

8.3. Fuentes de información

8.3.1. Bases de datos primarias: PubMed, EMBASE, SpringerLink, PsycINFO, EBSCOhost, ProQuest, Cochrane Library y Lilacs.

8.3.2. Bases de datos de ensayos clínicos: The Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials y European Clinical Trials Database (EudraCT). Se contactó a los autores de ensayos clínicos para evaluar su estado ya que sólo se incluirían experimentos terminados.

8.3.3. Bases de datos de revisiones sistemáticas: Database of Abstracts and Reviews of Effectiveness (DARE), Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (CDSR) y Centre for Reviews and Dissemination (CRD).

8.3.4. Búsqueda de literatura gris: Se realizó búsqueda de literatura gris con el fin de disminuir el sesgo de publicación, las bases de datos utilizadas para este fin fueron: OpenGrey, PsycEXTRA, National Technical Information Service y CINAHL.

8.3.5. Otras herramientas para la búsqueda: Se realizó una búsqueda en bola de nieve a partir de las referencias bibliográficas de los artículos más relevantes.

8.4. Búsqueda de artículos

8.4.1. Términos de búsqueda

Los descriptores MeSH (Medical Subject Headings) “Autistic Disorder”, “Asperger Syndrome” “Child Development Disorders, Pervasive” y “Melatonin”. Los términos DECS (Descriptores en Ciencias de la Salud) usados fueron: “Transtornos Globais do Desenvolvimento Infantil”, “Trastornos Generalizados del Desarrollo Infantil”, “Síndrome de Asperger”, “Trastorno Autístico”, “Trastorno Autístico”, “Melatonin” y “Melatonina”. Los términos Emtree (Elsevier Life Science Thesaurus) empleados fueron “Autism”, “Asperger Syndrome”, “pervasive developmental disorder not

otherwise specified” y “Melatonin”.

8.4.2. Sintaxis de búsqueda

Se combinaron los descriptores Emtree (Embase), DECS (Lilacs) y MeSH (MEDLINE y otras bases de datos) según se observa en la Tabla 4. Se emplearon como límites de búsqueda Clinical Trial, Systematic Review y Meta-Analysis, excepto en SpringerLink.

Tabla 4. Sintaxis de búsqueda

MeSH	(“Autistic Disorder” OR “Asperger Syndrome” OR “Child Development Disorders, Pervasive”) AND (“Melatonin”)
DECS	(“Transtornos Globais do Desenvolvimento Infantil” OR “Transtornos Generalizados del Desarrollo Infantil” OR “Síndrome de Asperger” OR “Trastorno Autístico” OR “Transtorno Autístico”) AND (“Melatonin” OR “Melatonina”)
EMTRE	(“Autism” OR “Asperger Syndrome” OR “pervasive developmental disorder not otherwise specified”) AND (“Melatonin”)

8.5. Selección de artículos

8.5.1. Selección de estudios

Se realizó una búsqueda por parte de dos revisores independientes (LM y MR) para identificar los artículos candidatos a evaluación. En primer lugar se revisaron los títulos y resúmenes arrojados por la búsqueda en cada base de datos. Los artículos cuyos títulos o resúmenes no fueran relevantes no ingresaron al estudio y fueron excluidos en esta parte del proceso. Los artículos que pasaron esta fase, fueron leídos en su totalidad de manera independiente por los mismos dos revisores con el fin de definir su inclusión definitiva en la revisión de acuerdo con los criterios de selección previamente expuestos. En caso de que los revisores no estuvieran de acuerdo respecto a la inclusión de algún artículo en particular, se dirimió la discusión con la participación de un tercer evaluador (JG).

8.5.2. Tipo de intervención: Tratamiento con melatonina, sola, a cualquier dosis y durante cualquier período.

8.5.3. Tipo de comparación: Melatonina versus placebo

8.5.4. Tipo de enmascaramiento: ECA doble ciego y triple ciego.

8.5.5. Tipo de medidas de resultado: Tiempo total de sueño, latencia de inicio del sueño y número de despertares nocturnos.

8.6. Proceso de extracción de datos

Se diseñó un instrumento ad hoc para la extracción sistemática de los datos de los estudios seleccionados para su posterior análisis. No se realizó cegamiento de la revista, el autor ni la institución de filiación.

8.7. Lista de datos

El formato de recolección de información incluyó:

- Título;
- Primer autor (Apellido);
- País y año de publicación;
- Métodos, donde se debía especificar el enmascaramiento, el tipo de intervención (número de sujetos asignados a cada grupo y las dosis empleadas), el tipo de Comparación, el tipo de Medida de Asociación y el tiempo de seguimiento;
 - Participantes, donde se debía aclarar sus características, los criterios empleados para su diagnóstico y el tamaño total de la muestra.

8.8. Evaluación de la calidad de los estudios y el riesgo de sesgo

Cada estudio candidato para la revisión final fue leído por los investigadores para verificar su calidad según los Criterios de Jadad (58). Sólo se incluyeron aquellos artículos que puntuaran tres (regular

calidad), cuatro (aceptable calidad) o cinco (buena calidad). Para definir el riesgo de sesgo individual de cada estudio incluido, se siguió el protocolo propuesto por la Colaboración Cochrane (59).

8.9. Medidas de resumen

Se presentaron los resultados como diferencias de medias entre tiempo total de sueño, latencia de sueño inicial y número de despertares nocturnos, junto con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%).

8.10. Síntesis de resultados

Se realizó el resumen de los hallazgos usando el modelo de efectos aleatorios. El análisis estadístico fue realizado con *Review Manager 5.3*. Se evaluó la heterogeneidad estadística de las medidas de efecto con el estadístico I^2 , el cual describe el porcentaje de la variación total entre los experimentos que se debe a heterogeneidad y no a error de muestreo. De antemano se definió como heterogeneidad nula, leve, moderada y alta los resultados cercanos a 25%, 50% y 75%, siguiendo las indicaciones del Higgins et al. (60).

8.11. Control de sesgos de la revisión sistemática

En este estudio, estuvo dado por el cumplimiento de los criterios de selección, la realización del proceso por parte de dos revisores independientes y el empleo de herramientas de búsqueda que incluyeran literatura gris y datos aún no publicados. Se evaluó el sesgo de reporte mediante gráfico de embudo (*Funnel plot*) para cada uno de los desenlaces propuestos.

8.12. Consideraciones éticas

Este proyecto cumplió con los requisitos y normas establecidas en la Declaración de Helsinki en su revisión de 2000 y las Normas Éticas Internacionales para Investigaciones Biomédicas de la Organización Mundial de la Salud de 1996. Dado que este estudio tiene un carácter meramente documental, corresponde a una investigación sin riesgo según lo define el artículo 11 de la Resolución

No. 008430, emanada del Ministerio de Salud el 4 de Octubre de 1993, “Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.” En este manuscrito prevalece la obligación no solo legal, sino moral de respetar la propiedad intelectual, por lo cual se reconoce y respeta el buen nombre del autor de cada uno de los escritos y los trabajos consultados en las diferentes fuentes.

8.13. Conflictos de interés

Ninguno que declarar por parte de los investigadores.

9. Cronograma

	2014						2015											
	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	
Formulación de la pregunta de investigación	■																	
Revisión del estado del arte		■	■	■														
Diseño metodológico					■													
Búsqueda de artículos						■	■	■										
Lectura y análisis de los resultados									■	■								
Presentación en comunicación breve (Póster Congreso Residentes)										■								
Elaboración del informe final (Según Lineamientos Guía PRISMA)												■	■	■	■	■	■	■

10. Resultados

10.1. Selección de estudios

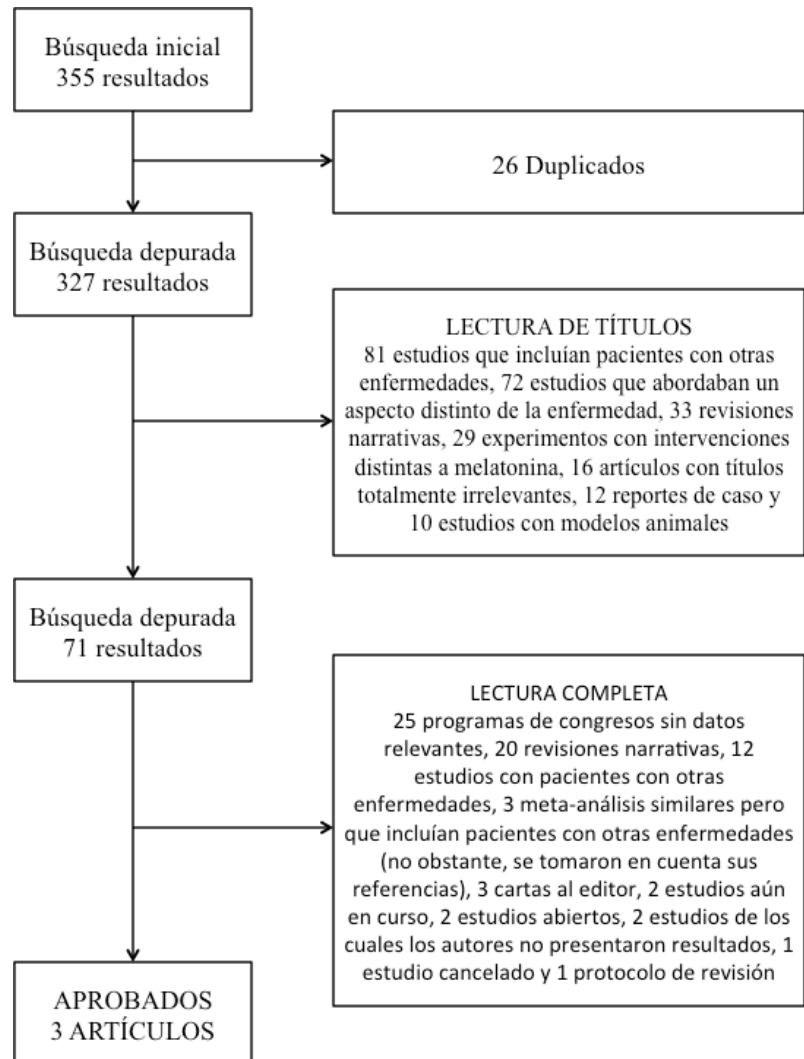
La búsqueda inicial arrojó 355 artículos, de los cuales quedaron al finalizar el proceso de selección, tres referencias. No hubo discrepancia entre los investigadores al seleccionar los artículos que necesitara más que algún grado de discusión entre ellas sin la mediación de un tercero. El proceso de selección está diagramado en la Figura 2 y el listado completo de artículos encontrados está en los Anexos 1 a 4.

10.2. Características de los estudios.

Fueron incluidos tres artículos para la revisión final: “*Controlled-release melatonin, singly and combined with*

cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial” de Cortesi et al. (61), “*Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems*” de Garstang y Wallis (62) y “*Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial*” de Wright et al. (63). En la Tabla 5 están resumidos los aspectos más importantes de cada uno de los estudios

Figura 2. Flujograma de selección de estudios



incluidos; para mayor información se puede consultar el Anexo 5 de este trabajo.

Tabla 5. Características de los estudios incluidos

<i>Autor, país, año</i>	<i>Métodos</i>	<i>Características de los Participantes</i>
Cortesi, et al. Italia. 2012.	160 niños entre 4 y 10 años que sufrían de insomnia de conciliación y mantenimiento fueron asignados aleatoriamente a uno de cuatro brazos de tratamiento: melatonina de liberación controlada + TCC, melatonina de liberación controlada, 4 sesiones de TCC y placebo, en una proporción 1:1:1:1, para ser evaluados durante un período de 12 semanas. Fueron evaluados usando actigrafías, diarios y cuestionarios de sueño. Los desenlaces incluyeron: latencia de sueño, tiempo total de sueño y número de despertares.	144 niños culminaron el ensayo pero solo se pudieron analizar los datos de 134 de ellos, así organizados: 35 en terapia combinada, 34 en melatonina de liberación controlada, 33 en TCC y 32 en placebo. Todos cumplían los criterios DSM-IV-TR para trastorno autístico, confirmado con las herramientas diagnósticas ADI-R y ADOS-G. No hubo diferencias significativas a nivel demográfico o clínico para los sujetos; la edad promedio fue de 6.65 años (DE=0.9) y el 82% eran varones.
Garstang, J., & Wallis, M. Reino Unido. 2006.	El estudio consistió en un ensayo clínico aleatorizado cruzado, controlado con placebo. Se emplearon diarios de sueño completados por los padres durante un período de evaluación de cuatro semanas,	Completaron el estudio siete niños, seis de los cuales eran varones. Todos cumplían los criterios de autismo, definidos por los autores como dificultades en la comunicación verbal y no verbal, dificultades

	seguidas de una semana de <i>wash-out</i> y otras cuatro semanas de tratamiento con melatonina de liberación rápida. Se tuvieron en cuenta como desenlaces primarios duración total de sueño, latencia de sueño, despertares nocturnos y despertar matutino.	en la interacción social y ausencia de comunicación, confirmados con las herramientas diagnósticas ADI-R y ADOS.
Wright, B., et al. Reino Unido. 2011.	Este fue un ensayo clínico aleatorizado cruzado, controlado con melatonina de liberación rápida Vs placebo. Se llevaron diarios de sueño durante nueve meses (cuatro de tratamiento y uno de <i>wash-out</i> previo al cruzamiento) documentando los desenlaces primarios (latencia de sueño, tiempo total de sueño y número de despertares). Además, se utilizaron otros cuestionarios para los desenlaces secundarios.	Veinte pacientes fueron aleatorizados en el estudio, 15 de ellos varones. La edad promedio fue 9 años (DE=2.9). Del total, 14 tenía autismo, 4 autismo atípico y 2 Síndrome de Asperger, según los criterios CIE-10 confirmados con las herramientas diagnósticas ADI-R y ADOS.

10.3. Riesgo de sesgo en los estudios individuales

Se realizó un análisis del riesgo de sesgo individual en cada estudio incluido siguiendo el proceso sugerido por la Colaboración Cochrane en su herramienta para la evaluación del riesgo de sesgo. Dicha información está incluida en la Tabla 6. Además, se evaluó la calidad de los estudios siguiendo los criterios de Jadad (Tabla 7).

Tabla 6. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

	Cortesi et al.	Garstang et al.	Wright et al.
Generación aleatoria de la secuencia de selección	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Ocultación de la secuencia de selección	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Cegamiento de los participantes	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Datos de resultados incompletos	Bajo riesgo*	Bajo riesgo*	Bajo riesgo*
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo poco claro**	Riesgo poco claro**	Riesgo poco claro**
Otros sesgos	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
* No se realizó análisis por intención a tratar; no obstante, el número de pérdidas durante el estudio no fue significativo. ** No se dispone del protocolo original por lo que no es posible conocer este aspecto con certeza.			

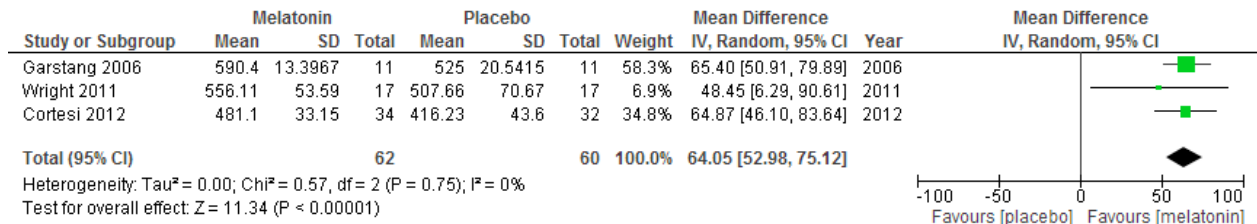
Tabla 7. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos

		Cortesi et al.	Garstang et al.	Wright et al.
1	¿El estudio se describe como aleatorizado?	Sí	Sí	Sí
2	¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?	Sí	No	Sí
3	¿El estudio se describe como doble ciego?	Sí	Sí	Sí
4	¿Se describe el método de enmascaramiento y este método es adecuado?	Sí	Sí	Sí
5	¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos?	Sí	No	Sí

10.4. Síntesis de los resultados.

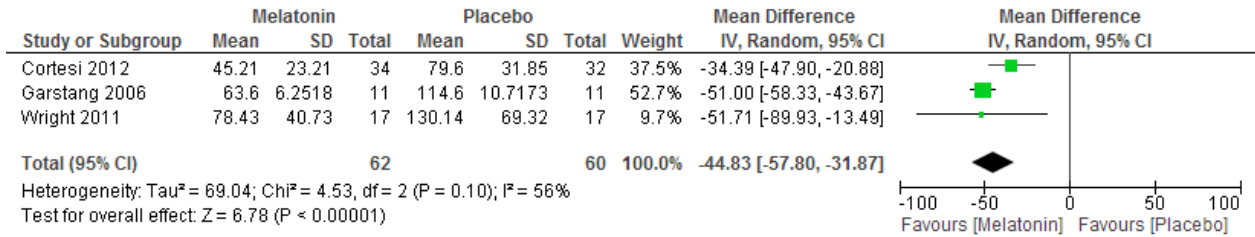
a. Tiempo total de sueño: En comparación con placebo, el tratamiento con melatonina aumentó el tiempo total de sueño en 65.40 minutos (IC 95% 50.91, 79.89) en el estudio de Garstang et al. (2006), en 48.45 minutos (IC 95% 6.29, 90.61) en el estudio de Wright et al. (2011) y 64.87 minutos (IC 95% 46.10, 83.64) en el estudio de Cortesi et al. (2012). En resumen, hubo un aumento del tiempo total de sueño de 64.87 minutos (IC 95% 52.98, 75.12), producto en mayor medida del estudio de Garstang et al. (2006), lo cual tiene significancia estadística e importante relevancia clínica pues implica poco más de una hora extra de sueño.

Figura 3. Meta-análisis para el desenlace "Tiempo total de sueño"



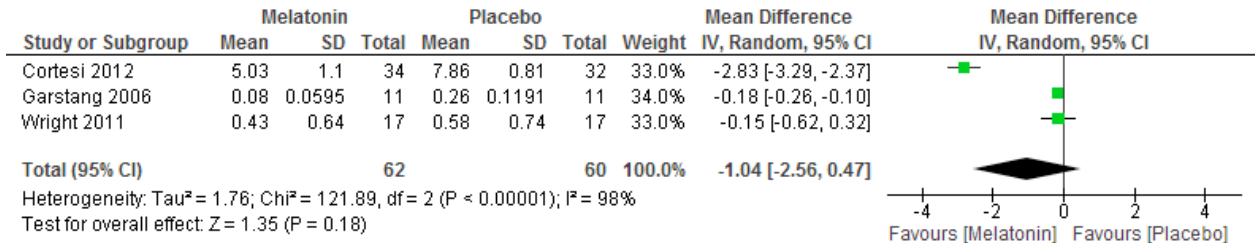
b. Latencia de sueño inicial: En comparación con placebo, el tratamiento con melatonina disminuyó la latencia de sueño en 34.39 minutos (IC 95% -47.90, -20.88) en el estudio de Garstang et al. (2006), en 51.00 minutos (IC 95% -58.33, -43.67) en el estudio de Wright et al. (2011) y 51.71 minutos (IC 95% -89.93, -13.49) en el estudio de Cortesi et al. (2012). En resumen, hubo una disminución de la latencia de sueño de 44.83 minutos (IC 95% -57.80, -31.87), producto en mayor medida del estudio de Garstang et al. (2006), lo cual tiene significancia estadística e importante relevancia clínica pues implica ganar poco menos de una hora de sueño, explicando al menos en parte el aumento del tiempo total de sueño.

Figura 4. Meta-análisis para el Desenlace "Latencia de sueño"



c. Número de despertares nocturnos: A diferencia de los desenlaces anteriores, en este punto los resultados fueron más dispares y con escasa significancia estadística o clínica, pues el número de despertares durante la noche disminuyó en 2.83 (IC 95% -3.29, -2.37) en el estudio de Cortesi et al. (2012), en 0.18 (IC 95% -0.26, -0.10) en el estudio de Garstang et al. (2006) y 0.15 (IC 95% -0.62, -0.32) en el estudio de Wright et al. (2011), con un peso estadístico similar para cada estudio en la medida resumen final que fue de 1.04 (IC 95% -2.56, 0.47), lo cual no tiene significancia estadística toda vez que el IC atraviesa el cero.

Figura 5. Meta-análisis para el Desenlace "Número de despertares nocturnos"



d. Perfil de seguridad:

En los tres estudios se evidenció que la melatonina es, en general un medicamento seguro. Así, Garstang y Wallis, por ejemplo, no reportaron evento adverso alguno en su artículo. Según Cortesi et al. la melatonina fue bien tolerada y no se presentaron eventos adversos que reportar, no hubo alteraciones en la analítica sanguínea y urinaria y ninguno de los participantes abandonó el estudio por cuenta de eventos adversos. Wright et al., por su parte, confirman que no hubo eventos adversos serios que reportar y sólo anotan los síntomas conductuales que se presentaron en dos niños (llanto constante, conductas heteroagresivas) que posteriormente se explicaron como síntomas instaurados previamente al

inicio del medicamento.

10.5. Riesgo de sesgo entre los estudios.

a. Heterogeneidad de los resultados. De acuerdo con lo expuesto en la metodología, se empleó el estadístico I^2 para evaluar el grado de heterogeneidad en los resultados, encontrando heterogeneidad nula para el desenlace Tiempo Total de sueño, heterogeneidad moderada para el segundo desenlace (latencia de inicio de sueño) y heterogeneidad alta (98%) para el último desenlace, número de despertares nocturnos, por lo que esta última medida debería emplearse con mucho cuidado pues no hay suficiente homogeneidad metodológica entre los estudios como para brindar una conclusión firme a este respecto.

b. Sesgo de publicación. Para disminuir el sesgo de publicación se siguió una metodología estricta en el proceso de búsqueda y selección de estudios, con especial interés por incluir trabajos publicados en la literatura gris, ensayos clínicos con resultados aún no publicados y búsqueda en bola de nieve y se realizaron gráficos de embudo (*funnel plots*) para cada desenlace no obstante el número de estudios incluidos fuera pequeño. En este sentido, en las figuras 6.a y 6.b se evidencia que los artículos incluidos están aglomerados entre sí siguiendo un patrón lineal más o menos simétrico. No obstante, en la figura 6.c se hace evidente la simetría entre dos de los estudios (los dos inferiores) pero aún no ha sido publicado (o no se encontró en la búsqueda sistemática) un estudio que constituya la contraparte a uno de los artículos que favorecen el uso de placebo contra melatonina para disminuir el número de despertares nocturnos.

Figura 6. Gráficos de embudo para la evaluación del sesgo de publicación

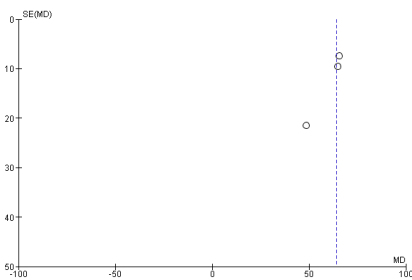


Figura 6a. Funnel Plot para el

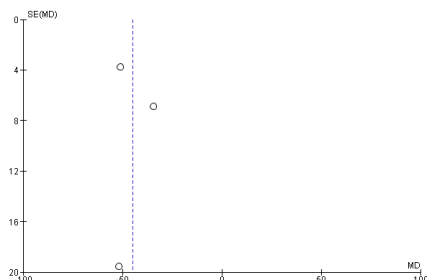


Figura 6b. Funnel Plot para el

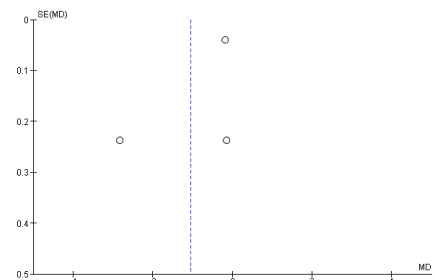


Figura 6c. Funnel Plot para el

*Desenlace “Tiempo total de
sueño”*

Desenlace “Latencia de sueño”

*Desenlace “Número de despertares
nocturnos”*

11. Discusión

En general se desconocen las tasas de uso de melatonina en población infanto-juvenil colombiana con trastornos del espectro autista. No obstante, en los Estados Unidos algunos estudios han mostrado una prevalencia de uso de melatonina en población con TEA de alrededor del 7% y un 32% de los médicos recomendando su uso (64). En este sentido, se hace esencial conocer la evidencia disponible en la actualidad que permitan recomendar su uso en esta población, por lo que se realizó la actual revisión sistemática, encontrado tres ensayos clínicos aleatorizados doble ciego en los que se encontró, en general, una mejoría en los parámetros de sueño estudiados, especialmente respecto a la duración total de sueño y latencia de sueño inicial pues hubo un aumento de aproximadamente una hora y una disminución de alrededor de 45 minutos, respectivamente, lo cual es un hallazgo con significancia estadística y, sobre todo, relevancia clínica. Por el contrario, el número de despertares nocturnos se vio prácticamente inalterado en dos de los tres estudios incluidos, aunque este resultado debe tenerse en cuenta con sumo cuidado ya que existió importante heterogeneidad entre los estudios y en el *funnel plot* se evidenció sesgo de publicación que favorece el uso de placebo sobre melatonina.

Los efectos sobre latencia de sueño y duración total de sueño podrían estar relacionados con la forma farmacéutica del medicamento empleado pues las tabletas de liberación rápida influyen en una menor latencia de sueño inicial, pero la melatonina de liberación prolongada ayuda a mantener el sueño con mayor eficacia (65). Sólo en el estudio de Cortesi et al. se emplearon tabletas de liberación controlada, mientras que en los otros dos estudios se usaron tabletas de liberación rápida, aspecto que debe tenerse en cuenta para explicar al menos en parte la heterogeneidad de los resultados. Durante la búsqueda, no obstante, no se encontraron estudios en los que se compararan los parámetros de sueño para ambas formas farmacéuticas por lo que se requieren estudios adicionales que examinen las diferencias a este nivel. Además, los tiempos de evaluación en los estudios incluidos variaron entre cuatro semanas y nueve meses.

Por su parte, dado que la melatonina es comercializada como *suplemento nutricional* y no como *medicamento* es posible que la calidad de la melatonina usada por niños con TEA en la población general pueda variar con respecto a la usada en los ensayos clínicos incluidos, aspecto que podría incidir en la eficacia de esta intervención. De hecho sólo hasta hace algunas semanas se ha hecho

pública la comercialización de melatonina de liberación prolongada en Colombia (Circadin 2 mg, comprimidos de liberación prolongada) para uso exclusivo en adultos mayores de 55 años con insomnio primario (66,67).

De cualquier manera, los mecanismos que subyacen a la eficacia de la melatonina en sujetos con TEA no es del todo claro. Mientras algunos autores hablan de un efecto cronobiótico o pro-circadiano, otros le aseguran funciones sedativas (68). Por otro lado, los bajos niveles de melatonina y las alteraciones en su metabolismo encontradas en algunos niños con TEA le darían una función más “supletoria” a una deficiencia basal (69). Igualmente, la melatonina funciona como un potente antioxidante (70) por lo que podría ser de utilidad en autismo toda vez que en este grupo de pacientes se han encontrado mayores niveles de estrés oxidativo y bajos niveles de antioxidantes en comparación con individuos sanos (71), además de sus conocidas propiedades anti-inflamatorias (72) que podrían influir en el estado pro-inflamatorio basal que existe en al menos algunos sujetos con TEA (73). Por su parte, dado que la melatonina ayuda a regular la plasticidad sináptica (74), las anomalías en sus vías metabólicas podrían jugar un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, como es el caso de los efectos sobre el balance GABA-glutamato en etapas críticas para el neurodesarrollo, aspecto en el cual se han encontrado hallazgos interesantes en modelos murinos (75,76). Por otra parte, la melatonina ha mostrado efectos ansiolíticos *per se*, lo cual podría ayudar en su función como inductor del sueño (77) y, además, podría mitigar el insomnio relacionado por un estado de hiper-alerta por medio de sus efectos sobre el eje hipotálamo-pituitario-adrenal toda vez que en algunos modelos animales la melatonina ha disminuido los niveles de ACTH (78).

El uso de melatonina tiene otros beneficios adicionales para los niños y adolescentes autistas y sus familias. Wright et al. (63) encontraron mejoría en los patrones de conducta diurna, disminución en los comportamientos disruptivos y autoagresivos, mejoría en la comunicación, disminución de los niveles de ansiedad, disminución en las conductas compulsivas, estereotipadas y tipo TDAH. La mejoría que conlleva el uso de melatonina acarrea disminución en los niveles de estrés parental según ha sido reportado por Malow et al. (79).

Aunque las dosis reportadas para el uso de melatonina en población infanto-juvenil fluctuaron entre uno y seis miligramos treinta minutos antes de dormir, más de la mitad de los niños con TEA suelen

requerir unos tres miligramos por noche (79). Respecto a la seguridad de la melatonina como medicamento, los estudios revisados indican que esta sustancia es, en general, segura y poco costosa, con un reporte prácticamente nulo de eventos adversos con el tratamiento. Incluso otros estudios en los que se usa melatonina junto a otros medicamentos psicotrópicos, no se evidenciaron interacciones entre sí (80) y no hubo incremento en el riesgo de convulsiones incluso al recibir melatonina junto a anticonvulsivantes (81), aunque en este punto la evidencia es contradictoria.

12. Limitaciones

Las limitaciones de esta revisión están en relación con las limitaciones propias de cada uno de los estudios incluidos. Además, las diferencias metodológicas entre los estudios, especialmente en torno a la forma de recolección de los datos, (mientras algunos estudios incluyeron el reporte por diario de los padres, otros midieron de forma objetiva los hallazgos, como a través de actigrafías), la duración del período de observación y las formas farmacéuticas empleadas, se hicieron evidentes en cierto grado de heterogeneidad. Para posteriores estudios en esta línea de trabajo, se recomienda el empleo de instrumentos que combinen medidas de eficacia subjetivas y objetivas de los parámetros de sueño. Es de resaltar que muchos estudios han reportado mejoría de los problemas del sueño en niños que previamente habían fallado con otros esquemas terapéuticos, pero dado que ninguno de los estudios aquí revisados comparó los efectos de la melatonina con otros medicamentos para el sueño por lo que esta también podría ser una línea de trabajo interesante.

13. Conclusiones

La melatonina es per se un medicamento eficaz para aumentar la duración total del sueño y disminuir la latencia de inicio del sueño en niños y adolescentes con trastornos del espectro autista (TEA).

La evidencia en torno a la disminución de los despertares nocturnos no es estadísticamente significativa.

La melatonina es un medicamento seguro para niños y adolescentes con TEA

14. Recomendaciones

14.1. Para la práctica clínica:

A la luz de la evidencia disponible, la melatonina es una buena elección por seguridad y eficacia en el manejo de ciertos problemas del sueño en niños y adolescentes con TEA.

14.2. Para la investigación:

Realizar estudios con mayores tamaños muestrales, realizar estudios comparados con otros medicamentos.

15. Impacto esperado

15.1 Relacionado con la generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos tecnológicos.

Los resultados de esta investigación permitirán conocer la mejor evidencia disponible actualmente respecto al uso de melatonina en niños y adolescentes con trastornos del espectro autista. A partir de sus hallazgos, este trabajo pretende generar un artículo que sea de divulgación nacional, que permita dar a conocer a la comunidad científica los resultados de la investigación.

15.2. Conducente al fortalecimiento de la capacidad científica nacional.

El trabajo contribuirá a la formación de recurso humano en la especialización de psiquiatría, siendo objeto de tesis de grado de sus autores.

15.3. Dirigido a la apropiación social del conocimiento.

Los resultados obtenidos del estudio serán divulgados en forma oral y escrita entre la comunidad científica, a través de congresos y publicaciones en artículos. De hecho, ya en mayo de este año se presentó una comunicación oral breve en el marco del IX Congreso Nacional de Residentes de Psiquiatría, haciendo merecedores del primer premio a sus autores.

16. Referencias Bibliográficas

1. Reszka SS, Boyd BA, McBee M, Hume KA, Odom SL. Brief report: concurrent validity of autism symptom severity measures. *J Autism Dev Disord*. Springer; 2014;44(2):466–70.
2. Nazeer A, Ghaziuddin M. Autism spectrum disorders: clinical features and diagnosis. *Pediatr Clin North Am*. Elsevier; 2012;59(1):19–25.
3. Lee YJ, Oh SH, Park C, Hong M, Lee AR, Yoo HJ, et al. Advanced pharmacotherapy evidenced by pathogenesis of autism spectrum disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. Korea (South); 2014 Apr;12(1):19–30.
4. Aman MG, Lam KSL, Collier-Crespin A. Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines among individuals with autism in the Autism Society of Ohio. *J Autism Dev Disord*. United States; 2003 Oct;33(5):527–34.
5. Kotagal S, Broomall E. Sleep in children with autism spectrum disorder. *Pediatr Neurol*. Elsevier; 2012;47(4):242–51.
6. Melke J. The role of melatonin in autism spectrum disorders. *Scand Neuropsychopharmacol*. 2009;2(1).
7. Tordjman S, Najjar I, Bellissant E, Anderson GM, Barburroth M, Cohen D, et al. Advances in the research of melatonin in autism spectrum disorders: literature review and new perspectives. *Int J Mol Sci*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2013;14(10):20508–42.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Autism Spectrum Disorder (ASD) [Internet]. 2015 [cited 2015 Oct 10]. Available from: <http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>
9. Allik H, Larsson J-O, Smedje H. Sleep patterns in school-age children with Asperger syndrome or high-functioning autism: a follow-up study. *J Autism Dev Disord*. United States; 2008 Oct;38(9):1625–33.
10. Giannotti F, Cortesi F, Cerquiglini A, Miraglia D, Vagnoni C, Sebastiani T, et al. An investigation of sleep characteristics, EEG abnormalities and epilepsy in developmentally regressed and non-regressed children with autism. *J Autism Dev Disord*. United States; 2008 Nov;38(10):1888–97.
11. Liu X, Hubbard JA, Fabes RA, Adam JB. Sleep disturbances and correlates of children with autism spectrum disorders. *Child Psychiatry Hum Dev*. United States; 2006;37(2):179–91.
12. Sivertsen B, Posserud M-B, Gillberg C, Lundervold AJ, Hysing M. Sleep problems in children

- with autism spectrum problems: a longitudinal population-based study. *Autism*. England; 2012 Mar;16(2):139–50.
13. Barnevik Olsson M, Carlsson LH, Westerlund J, Gillberg C, Fernell E. Autism before diagnosis: crying, feeding and sleeping problems in the first two years of life. *Acta Paediatr*. Norway; 2013 Jun;102(6):635–9.
 14. Mayes SD, Calhoun SL. Variables related to sleep problems in children with autism. *Res Autism Spectr Disord*. Elsevier; 2009;3(4):931–41.
 15. Miano S, Bruni O, Elia M, Trovato A, Smerieri A, Verrillo E, et al. Sleep in children with autistic spectrum disorder: a questionnaire and polysomnographic study. *Sleep Med*. Netherlands; 2007 Dec;9(1):64–70.
 16. Hodge D, Carollo TM, Lewin M, Hoffman CD, Sweeney DP. Sleep patterns in children with and without autism spectrum disorders: developmental comparisons. *Res Dev Disabil*. United States; 2014 Jul;35(7):1631–8.
 17. Goldman SE, Richdale AL, Clemons T, Malow BA. Parental sleep concerns in autism spectrum disorders: variations from childhood to adolescence. *J Autism Dev Disord*. United States; 2012 Apr;42(4):531–8.
 18. Malow BA, Byars K, Johnson K, Weiss S, Bernal P, Goldman SE, et al. A practice pathway for the identification, evaluation, and management of insomnia in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. United States; 2012 Nov;130 Suppl :S106–24.
 19. Goldman SE, McGrew S, Johnson KP, Richdale AL, Clemons T, Malow BA. Sleep is associated with problem behaviors in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord*. Elsevier; 2011;5(3):1223–9.
 20. DeVincent CJ, Gadow KD, Delosh D, Geller L. Sleep disturbance and its relation to DSM-IV psychiatric symptoms in preschool-age children with pervasive developmental disorder and community controls. *J Child Neurol*. Canada; 2007 Feb;22(2):161–9.
 21. Sikora DM, Johnson K, Clemons T, Katz T. The relationship between sleep problems and daytime behavior in children of different ages with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. United States; 2012 Nov;130 Suppl :S83–90.
 22. Patzold LM, Richdale AL, Tonge BJ. An investigation into sleep characteristics of children with autism and Asperger's Disorder. *J Paediatr Child Health*. AUSTRALIA; 1998 Dec;34(6):528–33.

23. Hodge D, Hoffman CD, Sweeney DP, Riggs ML. Relationship between children's sleep and mental health in mothers of children with and without autism. *J Autism Dev Disord*. United States; 2013 Apr;43(4):956–63.
24. Vriend JL, Corkum P V, Moon EC, Smith IM. Behavioral interventions for sleep problems in children with autism spectrum disorders: current findings and future directions. *J Pediatr Psychol*. United States; 2011 Oct;36(9):1017–29.
25. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. England; 2011 Sep;53(9):783–92.
26. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child*. 1943;
27. Asperger H. Die „Autistischen Psychopathen“ im Kindesalter. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. Springer; 1944;117(1):76–136.
28. Wing L. Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychol Med*. Cambridge Univ Press; 1981;11(01):115–29.
29. Rutter M. Diagnosis and definition of childhood autism. *J Autism Child Schizophr*. Springer; 1978;8(2):139–61.
30. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Publishing; 2013.
31. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res*. Nature Publishing Group; 2009;65(6):591–8.
32. Duchan E, Patel DR. Epidemiology of autism spectrum disorders. *Pediatr Clin North Am*. Elsevier; 2012;59(1):27–43.
33. Fisch GS. Nosology and epidemiology in autism: classification counts. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. United States; 2012 May;160C(2):91–103.
34. Elsabbagh M, Divan G, Koh Y-J, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res*. United States; 2012 Jun;5(3):160–79.
35. Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Mol Psychiatry*. England; 2011 Dec;16(12):1203–12.
36. Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*. England; 2012

- Aug;488(7412):471–5.
37. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry*. England; 2009 Jul;195(1):7–14.
 38. Roberts EM, English PB, Grether JK, Windham GC, Somberg L, Wolff C. Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environ Health Perspect*. United States; 2007 Oct;115(10):1482–9.
 39. Howlin P, Moss P, Savage S, Rutter M. Social outcomes in mid- to later adulthood among individuals diagnosed with autism and average nonverbal IQ as children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. United States; 2013 Jun;52(6):572–81.e1.
 40. Johnson CP, Myers SM. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. Am Acad Pediatrics; 2007;120(5):1183–215.
 41. Rogers SJ. What are infant siblings teaching us about autism in infancy? *Autism Res*. United States; 2009 Jun;2(3):125–37.
 42. Via E, Radua J, Cardoner N, Happe F, Mataix-Cols D. Meta-analysis of gray matter abnormalities in autism spectrum disorder: should Asperger disorder be subsumed under a broader umbrella of autistic spectrum disorder? *Arch Gen Psychiatry*. United States; 2011 Apr;68(4):409–18.
 43. Radua J, Via E, Catani M, Mataix-Cols D. Voxel-based meta-analysis of regional white-matter volume differences in autism spectrum disorder versus healthy controls. *Psychol Med*. England; 2011 Jul;41(7):1539–50.
 44. Philip RCM, Dauvermann MR, Whalley HC, Baynham K, Lawrie SM, Stanfield AC. A systematic review and meta-analysis of the fMRI investigation of autism spectrum disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. United States; 2012 Feb;36(2):901–42.
 45. Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci*. Elsevier; 2008;31(3):137–45.
 46. Pardo CA, Vargas DL, Zimmerman AW. Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. *Int Rev Psychiatry*. England; 2005 Dec;17(6):485–95.
 47. Ronald A, Hoekstra RA. Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. United States; 2011 Apr;156B(3):255–74.
 48. Banerjee S, Riordan M, Bhat MA. Genetic aspects of autism spectrum disorders: insights from animal models. *Front Cell Neurosci*. Switzerland; 2014;8:58.

49. Brentani H, Paula CS de, Bordini D, Rolim D, Sato F, Portolese J, et al. Autism spectrum disorders: an overview on diagnosis and treatment. *Rev Bras Psiquiatr. Brazil*; 2013;35 Suppl 1:S62–72.
50. Akins RS, Angkustsiri K, Hansen RL. Complementary and alternative medicine in autism: an evidence-based approach to negotiating safe and efficacious interventions with families. *Neurotherapeutics. United States*; 2010 Jul;7(3):307–19.
51. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocyteS1. *J Am Chem Soc. ACS Publications*; 1958;80(10):2587.
52. Malenka RC, Nestler EJ, Hyman SE, Sydor A, Brown RY. *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*. New York: McGrawHill Medical. Book; 2009.
53. Reiter RJ. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia. Springer*; 1993;49(8):654–64.
54. Dubocovich ML, Rivera-Bermudez MA, Gerdin MJ, Masana MI. Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors. *Front Biosci. United States*; 2003 Sep;8:d1093–108.
55. Carocci A, Catalano A, Sinicropi MS. Melatonergic drugs in development. *Clin Pharmacol Adv Appl. Dove Press*; 2014;6:127.
56. De Leersnyder H, Zisapel N, Laudon M. Prolonged-release melatonin for children with neurodevelopmental disorders. *Pediatr Neurol. Elsevier*; 2011;45(1):23–6.
57. Illnait-Ferrer J. Melatonina: actualidad de una hormona olvidada Melatonin: the actuality of a forgotten hormone. *Rev CENIC Ciencias Biológicas*. 2012;43(3).
58. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials. Elsevier*; 1996;17(1):1–12.
59. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Wiley Online Library; 2008.
60. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ Br Med J. BMJ Group*; 2003;327(7414):557.
61. Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, Panunzi S, Valente D. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *J Sleep Res. England*; 2012

- Dec;21(6):700–9.
62. Garstang J, Wallis M. Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems. *Child Care Health Dev.* England; 2006 Sep;32(5):585–9.
 63. Wright B, Sims D, Smart S, Alwazeer A, Alderson-Day B, Allgar V, et al. Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial. *J Autism Dev Disord.* United States; 2011 Feb;41(2):175–84.
 64. Levy SE, Mandell DS, Merhar S, Ittenbach RF, Pinto-Martin JA. Use of complementary and alternative medicine among children recently diagnosed with autistic spectrum disorder. *J Dev Behav Pediatr.* LWW; 2003;24(6):418–23.
 65. Jan JE, Hamilton D, Seward N, Fast DK, Freeman RD, Laudon M. Clinical trials of controlled-release melatonin in children with sleep-wake cycle disorders. *J Pineal Res.* New York: Liss, c1984-; 2000;29(1):34–9.
 66. República de Colombia Ministerio de Salud y Protección Social Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. RESOLUCIÓN No. 2015013919 DE 13 de Abril de 2015 Por la cual se concede un Registro Sanitario [Internet]. Bogotá: INVIMA; 2015 p. 1–3. Available from: http://web.sivicos.gov.co/registros/pdf/1287670_2015013919.pdf
 67. Neurim Pharmaceuticals. Circadin® 2mg (prolonged-release melatonin) is now commercially available in Colombia [Internet]. 2015 [cited 2016 Oct 16]. Available from: <http://www.neurim.com/news/2015-10-01/circadin-2mg-prolonged-release-melatonin-is-now-commercially-available-in-colombia/>
 68. Johnson KP, Malow BA. Assessment and pharmacologic treatment of sleep disturbance in autism. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* Elsevier; 2008;17(4):773–85.
 69. Melke J, Botros HG, Chaste P, Betancur C, Nygren G, Anckarsäter H, et al. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry.* Nature Publishing Group; 2008;13(1):90–8.
 70. Reiter R, Tang L, Garcia JJ, Munoz-Hoyos A. Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology. *Life Sci.* ENGLAND; 1997;60(25):2255–71.
 71. Chauhan A, Chauhan V. Oxidative stress in autism. *Pathophysiology.* Elsevier; 2006;13(3):171–81.
 72. Reiter RJ, Calvo JR, Karbownik M, Qi W, Tan DX. Melatonin and its relation to the immune

- system and inflammation. *Ann N Y Acad Sci. United States*; 2000;917:376–86.
73. Cohly HHP, Panja A. Immunological findings in autism. *Int Rev Neurobiol. Elsevier*; 2005;71:317–41.
 74. El-Sherif Y, Tesoriero J, Hogan M V, Wieraszko A. Melatonin regulates neuronal plasticity in the hippocampus. *J Neurosci Res. United States*; 2003 May;72(4):454–60.
 75. Golombek DA, Pevet P, Cardinali DP. Melatonin effects on behavior: possible mediation by the central GABAergic system. *Neurosci Biobehav Rev. UNITED STATES*; 1996;20(3):403–12.
 76. Niles LP, Pickering DS, Arciszewski MA. Effects of chronic melatonin administration on GABA and diazepam binding in rat brain. *J Neural Transm. AUSTRIA*; 1987;70(1-2):117–24.
 77. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJM, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J. England*; 2006 Jul;273(13):2813–38.
 78. Campino C, Valenzuela FJ, Torres-Farfan C, Reynolds HE, Abarzua-Catalan L, Arteaga E, et al. Melatonin exerts direct inhibitory actions on ACTH responses in the human adrenal gland. *Horm Metab Res = Horm und Stoffwechselforsch = Horm Metab. Germany*; 2011 May;43(5):337–42.
 79. Malow B, Adkins KW, McGrew SG, Wang L, Goldman SE, Fawkes D, et al. Melatonin for sleep in children with autism: a controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes. *J Autism Dev Disord. United States*; 2012 Aug;42(8):1729–37; author reply 1738.
 80. Jan JE, O'Donnell ME. Use of melatonin in the treatment of paediatric sleep disorders. *J Pineal Res. Wiley Online Library*; 1996;21(4):193–9.
 81. Andersen IM, Kaczmarek J, McGrew SG, Malow BA. Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders. *J Child Neurol. Canada*; 2008 May;23(5):482–5.

17. Anexos

Anexo 1. Resultados de la búsqueda en bases de datos primarias

No. Ref.	TITULO	AUTOR	REVISTA	BASES DE DATOS	LECTURA DE TITULOS Y RESÚMENES	LECTURA COMPLETA
1	14-3-3 proteins in the nervous system	Berg, Daniela, Holzmann, Carsten, Reuss, Olaf	Nature Reviews: Neuroscience 2003; 4 (9): 752-62	ProQuest Psychology Journals	Aspecto diferente de la enfermedad	No aplica
2	15th International Congress of ESCAP - European Society for Child and Adolescent Psychiatry 6-10 July 2013, Dublin, Ireland	Anonymous	European Child & Adolescent Psychiatry 2013; 22 (S): 87-323	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Programa de congreso
3	2012 American Neuropsychiatric Association Annual Meeting Abstracts	Anonymous	Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 2012; 24 (2): 1-23	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Programa de congreso
4	20th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research	Anonymous	Quality of Life Research 2013; 22 (S): 1-151	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Programa de congreso
5	21st Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research	Anonymous	Quality of Life Research 2014; 23 (S): 1-184	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Programa de congreso
6	2nd International Congress on Neurology and Epidemiology	Anonymous	Neuroepidemiology 2012; 39 (3-4): 177-283	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Programa de congreso
7	A neurophysiological perspective on sleep and its maturation	Bernard, Dan; Boyd, Stewart G	Developmental Medicine and Child Neurology 2006; 48 (9): 773-9	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Revisión narrativa
8	A proteomic study of serum from children with autism showing differential expression of apolipoproteins and complement proteins	Corbett, B A; Kantor, A B; Schulman, H; Walker, W L; Lit, L; Ashwood, P; Rocke, D M; Sharp, F R	Molecular Psychiatry 2007; 12 (3): 292-306	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
9	A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities.	Wassell MB, Jan JE, Bomben MM, Freeman RD, Rieveldt WJ, Tai J, Hamilton D, Weiss MD.	J Pineal Res. 2008 Jan;44(1):57-64.	Pubmed, Embase	ACEPTADO	Incluye pacientes con otras enfermedades además de TEA
10	A Retrospective Study of Amitriptyline in Youth with Autism Spectrum Disorders	Bhatti, Ifran; Thome, Andrew; Smith, Patricia Oxler; Cook-wiens, Galen; Yeh, Hung Wen; Gathery, Gary R; Hellings, Jessica A	Journal of Autism and Developmental Disorders 2013; 43 (5): 1017-27	ProQuest Psychology Journals	Intervención distinta	No aplica
11	A retrospective study of memantine in children and adolescents with pervasive developmental disorders	Erickson, Craig A; Posey, David J; Stigler, Kimberly A; Mullett, Jennifer; Katschke, Adrian R; McDougle, Christopher J	Psychopharmacology 2007; 191 (1): 141-7	ProQuest Psychology Journals	Intervención distinta	No aplica

12	A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures	Rossignol, D A; Frye, R E	Molecular Psychiatry 2012; 17 (4): 389-401	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
13	A survey of molecular details in the human pineal gland in the light of phylogeny, structure, function and chronobiological diseases	Stehle, Jorg Hl ; Saade, Anastasia; Rawashdeh, Oliver; Ackermann, Katrin; Jlig, Antje; Sebesteny, Tamás; Maronde, Erika	Journal of Pineal Research 2011; 52 (1): 17-43	ProQuest Psychology Journals	Irrelevante	No aplica
14	Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders.	Melke, J; Goubran Botros, H; Chaste, P; Betanour, C; Nygren, G; Anckarsäter, H; Rastam, M; Ståhlberg, O; Gillberg, I C; Delorme, R; Chabane, N; Mourén-Simeoni, M-C; Fauchereau, F; Durand, C M; Chevaller, F; Drouot, X; Collet, C; Lamy, J-M; Leboyer, M; Gillberg, C.	Molecular Psychiatry. Jan2008, Vol. 13 Issue 1, p90-98.	Ebsco-Host, ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Revisión narrativa
15	Abnormal microglial-neuronal spatial organization in the dorsolateral prefrontal cortex in autism	Morgan, John T1 ; Chana, Gursharan; Abramson, Ian; Semendefeni, Katerina; Courchesne, Eric; Everall, Ian P1	Brain Research 2012: 1459- 72-81	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
16	Abstracts - 39th International Danube Symposium for Neurological Sciences and Continuing Education and 1st International Congress on ADHD, from childhood to adult disease	Anonymous	Journal of Neural Transmission 2007; 114 (7): XLIII-CXLI	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Programa de congreso
17	Abstracts from The 32nd Annual National Neurotrauma Symposium June 29-July 2, 2014 San Francisco, California	Anonymous	Journal of Neurotrauma 2014; 31 (12): A1-A126	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Programa de congreso
18	Abstracts from the XXIII CINP Congress, Montřal, June 23-27, 2002.	Anonymous	The International Journal of Neuropsychopharmacology 2002; 5 (S1): S1-241Melatonin treatment for sleep	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Programa de congreso
19	Abstracts from the XXVII CINP Congress, Hong Kong, 6-10 June 2010	Anonymous	The International Journal of Neuropsychopharmacology 2010; 13 (S1): 1-268	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Programa de congreso
20	Abstracts Presented at the International Neuropsychological Society, the Swiss Neuropsychological Society (SVNP), and the German Neuropsychological Society (GNP) Meeting, July 26-30, 2006, Zurich, Switzerland	Anonymous	Journal of the International Neuropsychological Society 2006; 12 (S2): 1-93	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Programa de congreso
21	Abstracts: The 22nd Annual Meeting of the Israel Society for Neuroscience (ISFN) &The 2nd Bi-national Italy-Israel Neuroscience	Anonymous	Journal of Molecular Neuroscience 2014; 53 (S): 1-137	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Programa de congreso

	Meeting						
22	Adaptive and Maladaptive Behavior in Children with Smith-Magenis Syndrome	Martin, Staci C.; Wolters, Pamela L.; Smith, Ann C M	Journal of Autism and Developmental Disorders 2006; 36 (4): 541-52	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica	
23	Administration of melatonin mixed with soft food and liquids for children with neurodevelopmental difficulties	Shah, T, MPHarm; Tse, A P Y; Gill, H, PhD; Wong, I C K, PhD; Sutcliffe, A, MD, MRCP; Gringras, P, MRCPCH; Apleton, R, MA; Tuleau, C, PhD	Developmental Medicine and Child Neurology 2008; 50 (11): 845-9	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Revisión narrativa	
24	Adult attention-deficit hyperactivity disorder is associated with alterations in circadian rhythms at the behavioural, endocrine and molecular levels	Baird, A L; Coogan, A N; Siddiqui, A; Donev, R M; Thome, J	Molecular Psychiatry 2012; 17 (10): 988-95	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica	
25	An examination of the variables that affect the outcomes of children with autism spectrum disorders	Young, Helen Elizabeth	ProQuest Dissertations and Theses 2006	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica	
26	An Indirect Examination of the Function of Problem Behavior Associated with Fragile X Syndrome and Smith-Magenis Syndrome	Langthorne, Paul; McGill, Peter	Journal of Autism and Developmental Disorders 2012; 42 (2): 201-9	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica	
27	AN INDIVIDUALIZED AND COMPREHENSIVE APPROACH TO TREATING SLEEP PROBLEMS IN YOUNG CHILDREN	Jim, C Sandy; Hanley, Gregory P; Beaulieu, Lauren	Journal of Applied Behavior Analysis 2013; 46 (1): 161-80	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Revisión narrativa	
28	An Investigation of Sleep Characteristics, EEG Abnormalities and Epilepsy in Developmentally Regressed and Non-regressed Children with Autism	Giannotti, Flavia; Cortesi, Flavia; Cerquiglini, Antonella; Mfraglia, Daniela; Vagnoni, Cristina; Sebastiani, Teresa; Bernabei, Paola	Journal of Autism and Developmental Disorders 2008; 38 (10): 1888-97	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica	
29	An Open-Label Study of Controlled-Release Melatonin in Treatment of Sleep Disorders in Children with Autism.	Giannotti, F.; Cortesi, F.; Cerquiglini, A.; Bernabei, P.	Journal of Autism & Developmental Disorders: Oct2006, Vol. 36 Issue 6, p741-752.	Ebsco-Host, PsycNET, ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Estudio abierto	
30	Anatomical and functional brain imaging evidence of lentulo-insular anomalies in Smith Magenis syndrome	Boddaert, N; De Leersnyder, H; Bourgeois, M; Munnich, A; Brunelle, F; Zilbovicius, M	NeuroImage 2004; 21 (3): 1021-5	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica	
31	Animal Models Relevant to Schizophrenia and Autism: Validity and Limitations	Tordjman, Sylvie; Drapier, Dominique; Bonnot, Olivier; Graigne, Rozenn; Fortes, Sylvie; Cohen, David; Millet, Bruno; Laurent, Claudine; Roubertoux, Pierre L	Behavior Genetics 2007; 37 (1): 61-78	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica	
32	Anti-NMDAR encephalitis: a new, severe and challenging enduring entity	van de Riet, Emma H, C, W; Esseveld, Maite M; Cypers, Leen; Schieveld, Jan N; M	European Child & Adolescent Psychiatry 2013; 22 (5): 319-23	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica	

33	Antipsychotic Medication in Children and Adolescents: A Descriptive Review of the Effects on Prolactin Level and Associated Side Effects	Roke, Yvette; van Harten, Peter N; Boot, Annemieke M; Buitelaar, Jan K	Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2009; 19 (4): 403-14	ProQuest Psychology Journals	Revisión narrativa	No aplica
34	Aripiprazole in the treatment of irritability in pediatric patients (Aged 6-17 Years) with autistic disorder: Results from a 52-week, open-label study	Marcus R.N., Owen R., Manos G., Mankoski R., Kamen L., McQuade R.D., Carson W.H., Corey-Lisle P.K., Aman M.G.	Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2011 21:3 (229-236)	Embase, ProQuest Psychology Journals	Intervención distinta	No aplica
35	Ascorbic acid and [alpha]-tocopherol supplement starting prenatally enhances the resistance of nucleus tractus solitarius neurons to hypobaric hypoxic challenge	Wu, Ya-chieh; Wang, Yueh-ian; Tseng, Guo-fang	Brain Structure and Function 2011; 216 (2): 105-22	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
36	Asperger Syndrome and Medication Treatment	Tsai, Luke Y	Focus on Autism and Other Developmental Disabilities 2007; 22 (3): 138-148	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Revisión narrativa
37	Assessment and Management of Sleep Disorders in Children	Anna Ivanenko, MD, PhD and Clifford Massie, PhD	Psychiatric Times 2006; 23 (11): 90	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Revisión narrativa
38	Assessment and Treatment of ADHD in Adults	Weiss, Nicholas, MD	Psychiatric Annals 2011; 41 (1): 23-31	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
39	Association of Per1 and Npas2 with autistic disorder: support for the clock genes/social timing hypothesis	Nicholas, B; Rudrasingham, V; Nash, S; Kirov, G; Owen, M J; Wimpory, D C	Molecular Psychiatry 2007; 12 (6): 581-92	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
40	Autism	Lai, Meng-Chuan; Lombardo, Michael V; Baron-Cohen, Simon	The Lancet 2014; 383 (9920): 896-910	ProQuest Psychology Journals	Revisión narrativa	No aplica
41	Autism	Rapin, Isabelle, MD	The New England Journal of Medicine 1997; 337 (2): 91-104	ProQuest Psychology Journals	Revisión narrativa	No aplica
42	Autism Drug Choice Usually Matter of Trial and Error	Yan, Jun	Psychiatric News 2010; 45 (14): 20	ProQuest Psychology Journals	Revisión narrativa	No aplica
43	Autism spectrum disorder: advances in evidence-based practice	Anagnostou, Evydokia, MD; Zwaigenbaum, Lonnie, MD; Szatmari, Peter, MD; Fombonne, Eric, MD; Fernandez, Bridget A, MD; Woodbury-Smith, Marc, MD PhD; Brian, Jessica, PhD; Bryson, Susan, PhD; Smith, Isabel M, PhD; Dmric, Irene, PhD; Buchanan, Janet A, PhD; Roberts, Wendy, MD; Scherer, Stephen W, PhD	Canadian Medical Association. Journal 2014; 186 (7): 509-19	ProQuest Psychology Journals	Revisión narrativa	No aplica
44	Autism spectrum disorders and underlying brain pathology in CHARGE association	Johansson, Maria; RGSjam, Maria; Billstedt, Eva; Danielsson, Susanna; et al	Developmental Medicine and Child Neurology 2006; 48 (1): 40-50	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
45	Behavioral phenotyping in zebrafish: Comparison of three behavioral quantification methods	Blaser, Rachel; Gerlai, Robert	Behavior Research Methods 2006; 38 (3): 456-69	ProQuest Psychology Journals	Estudio con animales	No aplica

46	Behavioural phenotypes: their applicability to children and young people who have learning disabilities	Turk, Jeremy	Advances in Mental Health and Learning Disabilities 2007; 1 (3): 4-13	ProQuest Psychology Journals	Revision narrativa	No aplica
47	Bioanalytical inaccuracy: a threat to the integrity and efficiency of research	Young, Simon N, PhD; Anderson, George M, PhD	Journal of Psychiatry & Neuroscience 201; 35 (1): 3-6	ProQuest Psychology Journals	Irrelevante	No aplica
48	Biogenic Amines in Rett Syndrome: The Usual Suspects	Roux, Jean-christophe; Villard, Laurent	Behavior Genetics 2010; 40 (1) : 59-75	ProQuest Psychology Journals	Revision narrativa	No aplica
49	Biomarkers in autism spectrum disorder: the old and the new	Ruggieri, Barbara; Sarkans, Ugis; Schumann, Gunter; Persico, Antonio M	Psychopharmacology 2014; 231 (6): 1201-16	ProQuest Psychology Journals	Revision narrativa	No aplica
50	Birth Patterns in Mentally Retarded Autistic Patients	Yeates-Frederickx, M H M; Nijman, H; Loehner, E; H. L. G. J. Merckelbach	Journal of Autism and Developmental Disorders 2000; 30 (3) : 257-62	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
51	BOLD signal in insula is differentially related to cardiac function during compassion meditation in experts vs. novices	Lutz, Antoine; Greischar, Lawrence L; Perlman, David M; Davidson, Richard J	NeuroImage 2009; 47 (3) : 1038-46	ProQuest Psychology Journals	Irrelevante	No aplica
52	Book Review: Sleep and Psychiatric Disorders in Children and Adolescents	Brouillette, Robert T, MD	The New England Journal of Medicine 2008; 359 (24) : 2622-23	ProQuest Psychology Journals	Revision narrativa	No aplica
53	Brain Environment Interactions: Stress, Posttraumatic Stress Disorder, and the Need for a Postmortem Brain Collection	Osuch, Elizabeth; Ursano, Robert; He, Li; Webster, Maree; et al	Psychiatry 2004; 67 (4) : 353-83	ProQuest Psychology Journals	Revision narrativa	No aplica
54	Brief Report: Acamprosate in Fragile X Syndrome	Ericksen, Craig A; Mullett, Jennifer E; McDougle, Christopher J	Journal of Autism and Developmental Disorders 2010; 40 (11) : 1412-6	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
55	Brief Report: An Open-Label Study of the Neurosteroid Pregnenolone in Adults with Autism Spectrum Disorder	Fung, Lawrence K; Libove, Robin A; Phillips, Jennifer; Haddad, Francois; Hardan, Antonio Y	Journal of Autism and Developmental Disorders 2014; 44 (11) : 2971-7	ProQuest Psychology Journals	Intervencion distinta	No aplica
56	Brief Report: Case Reports on Naltrexone Use in Children with Autism: Controlled Observations Regarding Benefits and Practical Issues of Medication Management	Williams, Patricia Gail; Allard, AnnaMary; Sears, Lomme; Dalrymple, Nancy; Bloom, Allen S	Journal of Autism and Developmental Disorders 2001; 31 (1) : 103-8	ProQuest Psychology Journals	Intervencion distinta	No aplica
57	Brief report: Circadian melatonin, thyroid-stimulating hormone, prolactin, and cortisol levels in serum of young adults with autism.	Nir, Isaac; Meir, Daniel	Journal of Autism & Developmental Disorders. Dec 1995. Vol. 25 Issue 6, p641-654. 14p. 4 Charts, 10 Graphs.	Ebsco-Host	Intervencion distinta	No aplica
58	Brief Report: Identical Male Twins Concordant for Asperger's Disorder	M Ishijima	Journal of Autism and Developmental Disorders 2007; 37 (2) : 386-9	ProQuest Psychology Journals	Reporte de caso	No aplica
59	Brief Report: Melatonin Facilitates Sleep in Individuals with Mental Retardation and Insomnia.	Niederhofer, H.; Staffen, W.; Pittschier, Klaus; Mair, A.	Journal of Autism & Developmental Disorders. Aug2003, Vol. 33 Issue 4, p469.	Ebsco-Host, PsycNET	ACEPTADO	Es un reporte de algunos casos que incluyen pacientes

								con otras enfermedades
60	Buspirone for Bruxism in a Child with Pervasive Developmental Disorder-Not Otherwise Specified	Ossageh-Yentis, Danielle K; Wink, Logan K; Shiger, Kimberly A; Erickson, Craig A; McDougle, Christopher J	Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2011; 21 (6): 643-5	ProQuest Psychology Journals	Intervención distinta	No aplica		
61	Care of adolescents with severe learning disability from tuberous sclerosis	Ferguson, Anne P; McKinlay, Ian A; Hunt, Ann	Developmental Medicine and Child Neurology 2002; 44 (4): 256-62	ProQuest Psychology Journals	Revisión narrativa	No aplica		
62	Caring for the Child With an Autism Spectrum Disorder in the Acute Care Setting	Nina; Bradley, Jana; Kurbjun, Kay; Bateman, Xenia; Holzer, Brenda; Ely, Beth	Journal for Specialists in Pediatric Nursing 2010; 15 (3): 244-54	ProQuest Psychology Journals	Revisión narrativa	No aplica		
63	Cerebral palsy	Colver, Allan; Fairhurst, Charles; Pharoah, Peter O D	The Lancet 2014; 383 (9924): 1240-9	ProQuest Psychology Journals	Revisión narrativa	No aplica		
64	Child Sleep Disorders Treated With Range of Medications	Lamberg, Lynne	Psychiatric News 2010; 45 (16): 15	ProQuest Psychology Journals	Revisión narrativa	No aplica		
65	Children with autism spectrum disorder: Medicine today and in the new millennium	Tsai, Luke	Focus on Autism and Other Developmental Disabilities 2000; 15 (3): 138-46	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Revisión narrativa		
66	Children With Autism: Sleep Problems and Mothers' Stress	Hoffman, Charles D; Sweeney, Dwight P; Lopez-Wagner, Murrel C; Hodge, Danielle; Nam, Cindy Y; Bots, Betsy H	Focus on Autism and Other Developmental Disabilities 2008; 23 (3): 155-65	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica		
67	Clinical and Physiological Consequences of Rapid Tryptophan Depletion	Moore, Polly; Landolt, Hans-Peter; Seifritz, Erich; Clark, Camellia; Bhatti, Tahir; Kelsse, John; Rapaport, Mark; Gillin, J Christian	Neuropsychopharmacology 2000; 23 (6): 601-22	ProQuest Psychology Journals	Intervención distinta	No aplica		
68	Clinical evidence that Asperger's disorder is a mild form of autism	Artella Rivo, Riva; Rivo, Edward R; Guthrie, Donald; Rivo, Max J.	Comprehensive Psychiatry 2008; 49 (1): 1-5	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica		
69	Cluster headache and the hypothalamus: causal relationship or epiphenomenon?	Holle, Dagny; Obermann, Mark	Expert Review of Neurotherapeutics 2011; 11 (9): 1255-63	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica		
70	Co-morbidity and patterns of care in stimulant-treated children with ADHD in the Netherlands	A Faber	European Child & Adolescent Psychiatry 2010; 19 (2): 159-66	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica		
71	Coenzyme Q10 Depletion in Medical and Neuropsychiatric Disorders: Potential Repercussions and Therapeutic Implications	Morris, Gerwyn; Anderson, George; Berk, Michael; Maes, Michael	Molecular Neurobiology 2013; 48 (3): 883-903	ProQuest Psychology Journals	Intervención distinta	No aplica		
72	Comfort Level of Pediatricians and Family Medicine Physicians Diagnosing and Treating Child and Adolescent Psychiatric Disorders	Fremont, Wanda P; Nastasi, Robert; Newman, Nancy; Roizen, Nancy J	International Journal of Psychiatry in Medicine 2008; 38 (2): 153-68	ProQuest Psychology Journals	Irrelevante	No aplica		
73	Comorbid Psychiatric Disorders Associated with Asperger Syndrome/High-functioning Autism: A Community- and Clinic-based Study	Mattila, Marja-leena; Hurttig, Tuula; Haapsamo, Helena; Jussila, Katja; Kuusikko-gauffin, Sanna; Kietinen, Marko; Linn, Sirkka-liisa; Ebeling, Hanna; Biologu, Risto; Jöskitt, Leena; Pauls, David L; Moilanen, Irma	Journal of Autism and Developmental Disorders 2010; 40 (9): 1080-93	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica		

74	Comparison of Behavioral Intervention and Sensory-Integration Therapy in the Treatment of Challenging Behavior	Devlin, Sarah, Healy, Olive, Leader, Geraldine, Hughes, Brian M	Journal of Autism and Developmental Disorders 2011; 41 (10): 1303-20	ProQuest Psychology Journals	Intervención distinta	No aplica
75	Comparison of Saliva Collection Methods in Children with High-Functioning Autism Spectrum Disorders: Acceptability and Recovery of Cortisol	Putnam, Susan K; Lopata, Christopher; Fox, Jeffrey D; Thomeer, Marcus L; Rodgers, Jonathan D; Volker, Martin A; Lee, Gloria K; Neilans, Erik G; Werth, Jilynn	Child Psychiatry and Human Development 2012; 43 (4): 560-73	ProQuest Psychology Journals	Irrelevante	No aplica
76	Complementary Alternative Medicine for Children with Autism: A Physician Survey.	Gohik, Allison E; Ireland, Marjorie.	Journal of Autism & Developmental Disorders. Jul2009, Vol. 39 Issue 7, p996-1005	Ebsco-Host, ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
77	Complementary and Alternative Treatments for Autism Spectrum Disorder	Kaplan, Arline	Psychiatric Times 2013; 30 (3): 7-8	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Revisión narrativa
78	Complementary and Alternative Treatments of Attention Deficit Hyperactivity Disorder/Dikkat Eksikligi Hiperaktivite Bozuklugunda Tamamlayici ve Alternatif Tedaviler	Kilin, Aslan, Ayse; Tutkunkardas, Mustafa Deniz; Mukaddes, Nahit Motavalli	Noro-Psikoloji Arsiivi 2011; 48 (2): 94-102	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
79	Contributions of circadian tendencies and behavioral problems to sleep onset problems of children with ADHD	Gruber, Reut; Fontil, Laura; Bergname, Lana; Wiebe, Sabrina T; Ansel, Rhonda; Frenette, Sonia; Carrer, Julie	BMC Psychiatry 2012; 12: 212	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
80	Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial.	Corsetti F, Giannotti F, Sebastiani T, Panunzi S, Valente D.	J Sleep Res. 2012 Dec;21(6):700-9	Pubmed, Embase, ProQuest Psychology Journals, PsycNET, Cochrane Central Register of Controlled Trials	ACEPTADO	ACEPTADO
81	Correlates and Risk Markers for Sleep Disturbance in Participants of the Autism Treatment Network	Hollway, Jill A; Aman, Michael G; Butter, Eric	Journal of Autism and Developmental Disorders 2013; 43 (12): 2830-43	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
82	Cyanotic episodes in a male child with fragile X syndrome	Miller-Horn, Jill; Herzog, Keith; Kohare, Sanjeev V	Developmental Medicine and Child Neurology 2006; 48 (8): 690-2	ProQuest Psychology Journals	Reporte de caso	No aplica
83	CYP1A2 polymorphisms in slow melatonin metabolisers: a possible relationship with autism spectrum disorder?	Braam, W; Keijzer, H; Boudier, H Struijker; Didden, R; Smits, M; Curfs, L	Journal of Intellectual Disability Research 2013; 57 (11): 993	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
84	Daytime Secretion of Salivary Cortisol and Alpha-Amylase in Preschool-Aged Children with Autism and Typically Developing Children	Kidd, Sharon A; Corbett, Blythe A; Granger, Douglas A; Boyce, W Thomas; Anders, Thomas F; Tager, Ira B	Journal of Autism and Developmental Disorders 2012; 42 (12): 2648-58	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica

85	Dealing with comorbid sleep disorders in pediatrics: are we doing enough?	Wiggs, Luci	Neuropsychiatry 2012; 2 (6): 487-95	ProQuest Psychology Journals	Revision narrativa	No aplica
86	Description of a Sleep-Restriction Program to Reduce Bedtime Disturbances and Night Waking	Durand, V Mark; Christodulu, Kristin V	Journal of Positive Behavior Interventions 2004; 6 (2): 83-91	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
87	Development of an internet-based support and coaching model for adolescents and young adults with ADHD and autism spectrum disorders: a pilot study	Wentz, Elisabeth; Nydžn, A.; Krevers, B	European Child & Adolescent Psychiatry 2012; 21 (11): 611-22	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
88	Development of the behavioral evaluation of disorders of sleep scale	Schreck, Kimberly A.; Mulick, James A.; Rofahn, Johannes	Journal of Child and Family Studies 2003; 12 (3): 349-59	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
89	Differential antidepressant-like response to lithium treatment between mouse strains: effects of sex, maternal care, and mixed genetic background	Can, Adem; Piantadosi, Sean C.; Gould, Todd D	Psychopharmacology 2013; 228 (3): 411-8	ProQuest Psychology Journals	Estudio con animales	No aplica
90	Differential Olfactory Identification in Children with Autism and Asperger's Disorder: A Comparative and Longitudinal Study	May, Tamara; Brewer, Warrick J.; Rinehart, Nicole J.; Enticott, Peter G.; Breeton, Avril V.; Tonge, Bruce J	Journal of Autism and Developmental Disorders 2011; 41 (7): 837-47	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
91	Disorders in children with neurodevelopmental disorders: An observational study	Ross, Caroline; Davies, Paul; Whitehouse, William	Developmental Medicine and Child Neurology 2002; 44 (5): 339-44	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
92	Distinctiveness and correlates of maladaptive behaviour in children and adolescents with Smith=Magenis syndrome	Dykens, E M; Smith, A C M	Journal of Intellectual Disability Research 1998; 42: 481-90	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
93	Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence	Aman, Michael G.; De Smedt, Goedele; Derivan, Albert; Lyons, Ben; et al	The American Journal of Psychiatry 2002; 159 (8): 1337-46	ProQuest Psychology Journals	Intervención distinta	No aplica
94	Dream and emotion regulation: Insight from the ancient art of memory.	Desselles, Martin; Duclos, Catherine	Behavioral and Brain Sciences 2013; 36 (6): 634-59	ProQuest Psychology Journals	Irrelevante	No aplica
95	Drosophila Lacking dmrt1 Activity Show Defects in Circadian Output and Fail to Maintain Courtship Interest	Dockendorff, Thomas C.; Su, Henry S.; McBride, Sean M.; Yang, Zhaohui; Choi, Catherine H.; Swicki, Kathleen K.; Selgaj, Amita; Jongens, Thomas A	Neuron 2002; 34 (6): 973-84	ProQuest Psychology Journals	Estudio con animales	No aplica
96	DYSMORPHOLOGICAL AND PHARMACOLOGICAL STUDIES IN 4q-SYNDROME	Strahle, E M	Genetic Counseling 2011; 22 (2): 173-85	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
97	Effect of melatonin on sleep-wake rhythm: The sleep diary of an autistic male.	Hayashi, Eisuko.	Psychiatry & Clinical Neurosciences, Jun2000, Vol. 54 Issue 3, p383-384, 2p.	Ebsco-Host	Reporte de caso	No aplica

98	Effect of Social Familiarity on Salivary Cortisol and Self-Reports of Social Anxiety and Stress in Children with High Functioning Autism Spectrum Disorders	Lopata, Christopher; Volker, Martin A; Putnam, Susan K.; Thomeer, Marcus L.; Nida, Robert E	Journal of Autism and Developmental Disorders 2008; 38 (10): 1866-77	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
99	Effectiveness of Melatonin for Sleep Problems in Autism Spectrum Disorders: Evidence Grows but Research Is Still Needed.	Guénolé, Fabian; Baleyre, Jean-Marc.	Journal of Autism & Developmental Disorders. Jul2011, Vol. 41 Issue 7, p974-975. 2p.	Ebsco-Host, ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Es una carta al editor en la que los autores comentan otro estudio
100	Effectiveness of melatonin in the treatment of sleep disturbances in children with Asperger disorder.	Paavonen EJ, Nieminen-von Wendt T, Vanhala R, Aronen ET, von Wendt L.	J Child Adolesc Psychopharmacol. 2003 Spring;13(1):83-95.	Pubmed, ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Revisión narrativa
101	Effects of Bisphenol-A and Other Endocrine Disruptors Compared With Abnormalities of Schizophrenia: An Endocrine-Disruption Theory of Schizophrenia	Brown, James S, Jr	Schizophrenia Bulletin 2009; 35 (1): 256-78	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
102	Effects of prenatal methamphetamine exposure: a review of cognitive and neuroimaging studies	Kwiatkowski, Maia A; Roos, Aimerie; Stein, Dan J.; Thomas, Kevin G.; F.; Donald, Kirsty	Metabolic Brain Disease 2014; 29 (2): 245-54	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
103	Emerging roles for post-transcriptional regulation in circadian clocks	Lim, Chungmun, Allada, Ravi	Nature Neuroscience 2013; 16 (11): 1544-50	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
104	Enhanced Cortisol Response to Stress in Children in Autism	Spratt, Eve G.; Nicholas, Joyce S.; Brady, Kathleen T.; Carpenter, Laura A.; Hatcher, Charles R.; Meekins, Kirk A.; Furlanetto, Richard W.; Charles, Jane M	Journal of Autism and Developmental Disorders 2012; 42 (1): 75-81	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
105	Epidemiology and Management of Insomnia in Children with Autistic Spectrum Disorders	Miano S., Ferri R.	Pediatric Drugs 2010 12:2 (75-84)	Embase	Revisión narrativa	No aplica
106	Epigenetics of Sleep and Chronobiology	Qureshi, Irfan A; Mehler, Mark F	Current Neurology and Neuroscience Reports 2014; 14 (3): 432	ProQuest Psychology Journals	Revisión narrativa	No aplica
107	Epilepsy in autism spectrum disorders	Camiano, Roberto	European Child & Adolescent Psychiatry 2007; 16 (1): 61-6	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
108	Estimating the costs of ongoing care for adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder	Telford, Claire; Green, Colin; Logan, Stuart; Langley, Kate; Thapar, Anita; Ford, Tamsin	Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology 2013; 48 (2): 337-44	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
109	Etiology of infantile autism: A review of recent advances in genetic and neurobiological research	Trotter, Genevieve; Srivastava, Lalit; Walker, Claire-Dominique	Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN 1999; 24 (2): 103-15	ProQuest Psychology Journals	Revisión narrativa	No aplica
110	Evolution of a parent revolution: Exploring parent memoirs of children with autism spectrum disorders	Hyyonen, Shelby Louise	ProQuest Dissertations and Theses 2004	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica

111	Examination of association of genes in the serotonin system to autism	Anderson, B M; Schmetz-boutaud, N C; Bartlett, J; Wolawa, A M; Wright, H H; Abamson, R K; Cuccaro, M L; Gilbert, J R; Pericak-vance, M A; Haines, J L	Neurogenetics 2009; 10 (3): 209-16	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
112	Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis	Braam, Wiebe, MD; Smit, Marcel, G, MD, PHD; Didden, Robert, PHD; Korzilius, Hubert, PHD; Van Geijlswijk, Ingeborg M, PHARM.D; Curijs, Leopold M G, PHD	Developmental Medicine and Child Neurology 2009; 51 (5): 340-9	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	No aplica. No obstante, se tienen en cuenta sus referencias para búsqueda en bola de nieve.
113	Fetal Alcohol Spectrum Disorder: Circles of healing, transformation and reconciliation Ke-ge-na-three-tum-we-in	Mitten, H, Rae	ProQuest Dissertations and Theses 2011	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
114	Follow-up of Maladaptive Behaviors in Youth with Autism Spectrum Disorders: Changes and Predictors Over Two to Eight Years	Chowdhury, Monali	ProQuest Dissertations and Theses 2012.	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
115	From "ready to wear" to "custom-made": the benefits of multidimensional approaches to tailor targeted interventions	BarthŽizny, Catherine	European Child & Adolescent Psychiatry 2013; 22 (1): 1-2	ProQuest Psychology Journals	Irrelevante	No aplica
116	Functional Communication Training in Rett Syndrome: A Preliminary Study	Byers, Breanne J, Dimian, Adele, Symons, Frank J	American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities 2014; 119 (4): 340-50	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
117	Genetic tests of biologic systems in affective disorders	Hattori, E, Liu, C, Zhu, H; Gershon, E S	Molecular Psychiatry 2005; 10 (8): 719-40	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
118	Genome-wide association analysis of coffee drinking suggests association with CYP1A1/CYP1A2 and NRCAM	kConFab Investigators	Molecular Psychiatry 2012; 17 (11): 1116-29	ProQuest Psychology Journals	Irrelevante	No aplica
119	Genome-wide study of association and interaction with maternal cytomegalovirus infection suggests new schizophrenia loci	GROUP investigators, GROUP investigators	Molecular Psychiatry 2014; 19 (3): 325-33	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
120	Genomic Imprinting and Neurodevelopmental Disorders of Sleep	P McNamara	Sleep and Hypnosis 2004; 6 (2): 100-8	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
121	Glucocorticoid modulation of tryptophan hydroxylase-2 protein in raphe nuclei and 5-hydroxytryptophan concentrations in frontal cortex of C57/Bl6 mice	Clark, J A, Flock, R B, Pai, L-y; Szalayova, I; Key, S; Conley, R K; Deutch, A Y; Hutson, P H; Mezzey, E	Molecular Psychiatry 2008; 13 (5): 498-506	ProQuest Psychology Journals	Estudio con animales	No aplica
122	Growth in stature and head circumference in high-functioning autism and Asperger disorder during the first 3 years of life	Dissanayake, Cheryl; Bui, Quang M; Huggins, Richard; Loesch, Danuta Z	Development and Psychopathology 2006; 18 (2): 381-93	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
123	High mobility group box 1 and refeeding-resistance in anorexia nervosa	Yasuhara, D; Hashiguchi, T; Kawahara, K; Nakahara, T; Harada, T; Taguchi, H; Yamada, S; Mamyama, I; Inui, A	Molecular Psychiatry 2007; 12 (11): 976-7	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica

124	Impact of Sleepwise: An Intervention for Youth with Developmental Disabilities and Sleep Disturbance	Moss, Alicia H; Gordon, Jocelynn E; O'connell, Anne	Journal of Autism and Developmental Disorders 2014; 44 (7): 1695-707	ProQuest Psychology Journals	Intervención distinta	No aplica
125	Increase in Valproic Acid Levels During Riluzole Treatment in an Adolescent with Autism	Veenstra-VanderWeele, Jeremy	Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2010; 20 (2): 163-5	ProQuest Psychology Journals	Intervención distinta	No aplica
126	Integrated Genome-Wide Association Study Findings: Identification of a Neurodevelopmental Network for Attention Deficit Hyperactivity Disorder	Poelmans, Geert, MD, Pauls, David L, PhD; Buitelaar, Jan K, MD, PhD; Franke, Barbara, PhD	The American Journal of Psychiatry 2011; 168 (4): 365-77	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
127	Is ASMT a susceptibility gene for autism spectrum disorders? A replication study in European populations	International Molecular Genetic Study of Autism Consortium	Molecular Psychiatry 2007; 12 (11): 977-9	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
128	Jeff Stimpson. Alex the Boy: Episodes from a Family's Life with Autism	Peabody, Kimberly	Journal of Autism and Developmental Disorders 2010; 40 (10): 1291-2	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
129	Les troubles de sommeil et leurs conséquences dimes chez des adultes atteints d'autisme	Limoges, Elyse	ProQuest Dissertations and Theses 2006	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
130	Letters to the Editor	Anonymous	Journal of Autism and Developmental Disorders 2000; 30 (1): 71-5	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
131	Letters to the editor	Anonymous	The American Journal of Psychiatry 1997; 154 (6): 881-91	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
132	Liquid Melatonin via Gastrostomy as an Alternative Hypnotic in a Child with Pervasive Developmental Disorder	Sherk, Yakov; Smith, Beth A; Miller, Bruce D	Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2011; 21 (3): 291-3	ProQuest Psychology Journals	Reporte de caso	No aplica
133	List of Drugs in Development for Neurodegenerative Diseases	Valentine, Lisa; Kwon, Myoung-ok; Herring, Paul	Neuro - Degenerative Diseases 2005; 1 (6): 269-332	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
134	List of Drugs in Development for Neurodegenerative Diseases: Update October 2011	Pogacic Kramp, Vanda	Neuro - Degenerative Diseases 2012; 9 (4): 210-83	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
135	Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia.	Hoebert, Michel; van der Heijden, Kristiaan B; van Geijlswijk, Ingeborg M.; Smits, Marcel G.	Journal of Pineal Research: Molecular, Biological, Physiological and Clinical Aspects of Melatonin. Vol 47(1), Aug 2009, 1-7. http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-079X.2009.00681.x	PsycNET	Enfermedad diferente	No aplica
136	Long-term treatment with clobazepam in an adult with autistic disorder accompanied by aggressive behaviour	Gobbi, Gabriella; Pulvirenti, Luigi	Journal of Psychiatry & Neuroscience 2001; 26 (4) 340-1	ProQuest Psychology Journals	Intervención distinta	No aplica

137	Long-Term, Open-Label Study of Risperidone in Children With Severe Disruptive Behaviors and Below-Average IQ	Findling, Robert L.; Aman, Michael G; Eerdekens, Martelle; Dertvan, Albert; Lyons, Ben	The American Journal of Psychiatry 2004; 161 (4): 677-84	ProQuest Psychology Journals	Intervención distinta	No aplica
138	Lurasidone Treatment in a Child with Autism Spectrum Disorder with Irritability and Aggression	Millard, Presenters: Hun; McLaren, Jennifer L; Coffey; Discussant: Barbara J	Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2014; 24 (6): 354-6	ProQuest Psychology Journals	Intervención distinta	No aplica
139	Management of antipsychotic-related weight gain	Maayan, Lawrence; Correll, Christoph U	Expert Review of Neurotherapeutics 2010; 10 (7): 1175-200	ProQuest Psychology Journals	Intervención distinta	No aplica
140	Maternal knowledge regarding the potential consequences of drugs used to control the disruptive behavior of children	Easley, Irene S	ProQuest Dissertations and Theses 2005	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
141	Medication in the treatment of the behavioural sequelae of traumatic brain injury	Bates, Gordon	Developmental Medicine and Child Neurology 2006; 48 (8): 697-701	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
142	Medication Use in the Treatment of Pediatric Insomnia: Results of a Survey of Community-Based Pediatricians.	Owens, Judith A.; Rosen, Carol L.; Mindell, Jodi A.	Pediatrics: May 2003, Vol. 111 Issue 5, p628- 8p.	Ebsco-Host	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
143	Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders.	Andersen IM, Kaczmarek J, McGrew SG, Malow BA.	J Child Neurol. 2008 May;23(5):482-5	Pubmed, ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Revisión narrativa
144	Melatonin for sleep in children with autism: a controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes.	Malow B, Adkins KW, McGrew SG, Wang L, Goldman SE, Fawkes D, Burnette C.	J Autism Dev Disord. 2012 Aug;42(8):1729-37	Pubmed, Liliacs, Ebsco-Host, ProQuest Psychology Journals, Cochrane Central Register of Controlled Trials	ACEPTADO	Estudio abierto.
145	Melatonin for sleep-disturbed children with autism spectrum disorders: can we really speak of a substitution treatment?'	Guénolé, Fabian; Baleyste, Jean-Marc.	European Child & Adolescent Psychiatry. Sep2011, Vol. 20 Issue 9, p493-494. 2p.	Ebsco-Host, ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Es una carta al editor en la que los autores comentan otro estudio
146	Melatonin hype hard to swallow	Turek, Fred W	Nature 1996; 379 (6563): 295-6	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
147	Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis.	Reading, Richard.	Child: Care, Health & Development Mar2012, Vol. 38 Issue 2, p301-302. 2p.	Ebsco-Host, ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	No aplica. No obstante, se tienen en cuenta sus referencias para búsqueda en bola de nieve.
148	Melatonin in children and adolescents with insomnia: A retrospective study	Ivanenko, Anna; Valeria McLaughlin Crabtree; Riva Tauman; Gozal, David	Clinical Pediatrics 2003; 42 (1) : 51-8	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica

149	Melatonin in Children with Autism Spectrum Disorders: Endogenous and Pharmacokinetic Profiles in Relation to Sleep	Goldman, Suzanne E; Adkins, Karen W; Calcutt, M Wade; Carter, Melissa D; Goodpaster, Robert L.; Wang, Lily; Shi, Yaping; Burgess, Helen J; Hachey, David L; Malow, Beth A	Journal of Autism and Developmental Disorders 2014; 44 (10): 2525-35	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
150	Melatonin in children with autistic spectrum disorders: recent and practical data.	Doyen, C.; Mghiu, D.; Kaye, K.; Colineaux, C.; Beaunanoit, C.; Mouraieff, Y.; Reu, C.; Paubel, P.; Contejan, Y.	European Child & Adolescent Psychiatry. May2011, Vol. 20 Issue 5, p231-239.	Ebsco-Host, ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Revisión narrativa
151	Melatonin reverses the decreases in hippocampal protein serine/threonine kinases observed in an animal model of autism	Tian, Yun I.; Yabuki, Yasushi; Moriguchi, Shigeaki; Fukunaga, Kohji; Mao, Pei-Jiang; Hong, Ling-Juan; Lu, Ying-Mei; Wang, Rui; Ahmed, Muhammad Masood; Liao, Mei-Hua; Huang, Ji-Yun; Zhang, Rui-Ting; Zhou, Tian-Yi; Long, Sen; Han, Fengl Institute of Pharmacology, Toxicology and Biochemical Pharmaceutics;Zhejiang University	Journal of Pineal Research 2014; 56 (1): 1-11	ProQuest Psychology Journals	Estudio con animales	No aplica
152	Melatonin therapy for circadian rhythm sleep disorders in children with multiple disabilities: what have we learned in the last decade?	Jan, James E; Freeman, Roger D	Developmental Medicine and Child Neurology 2004; 46 (11): 776-82	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Revisión narrativa
153	Melatonin treatment in individuals with intellectual disability and chronic insomnia: A randomized placebo-controlled study	Braam W., Didden R., Smit M., Curtis L.	Journal of Intellectual Disability Research 2008 52:3 (256-264)	Embase	ACEPTADO	Incluye pacientes con otras enfermedades
154	Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial.	Wright B, Sims D, Smart S, Alwazeer A, Alderson-Day B, Allgar V, Whitton C, Tomlinson H, Bennett S, Jardine J, McCaffrey N, Leyland C, Jakeman C, Miles J.	J Autism Dev Disord. 2011 Feb;41(2):175-84	Pubmed, Embase, Ebsco-Host, PsycNET, ProQuest Psychology Journals, Cochrane Central Register of Controlled Trials	ACEPTADO	ACEPTADO
155	Melatonin: an overlooked factor in schizophrenia and in the inhibition of anti-psychotic side effects	Anderson, George; Maes, Michael	Metabolic Brain Disease 2012; 27 (2): 113-9	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
156	Meta-analysing the effectiveness of melatonin for sleep-disturbed individuals with autism spectrum conditions: should Rett syndrome be included?/Frye and Kossignol reply	Gužnolž, Fabian; Baleyle, Jean-Marc; Frye, Richard E; Rossignol, Daniel A	Developmental Medicine and Child Neurology 2011; 53 (11): 1063	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
157	MMP-9 Inhibition: a Therapeutic Strategy in Ischemic Stroke	Chaturvedi, Mayank; Kaczmarek, Leszek	Molecular Neurobiology 2014; 49 (1): 563-73	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
158	Molecular Mechanisms of Mediation	Jindal, Vishal; Gupta, Sorab; Das, Ritwik	Molecular Neurobiology 2013; 48 (3): 808-11	ProQuest Psychology Journals	Irrelevante	No aplica

159	Monamine depletion in psychiatric and healthy populations: review	Booij, L; A J W Van der Does; Riedel, W J	Molecular Psychiatry 2003; 8 (12): 951-73	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
160	MOSAIC RING CHROMOSOME 4 IN A CHILD WITH MILD DYSMORPHISMS, CONGENITAL HEART DEFECTS AND DEVELOPMENTAL DELAY	Chen, C-P; Lin, S-P; Su, Y-N; Chern, S-R; Tsai, F-J; Wu, P-C; Lee, C-C; Wang, W	Genetic Counseling 2011; 22 (3): 321-6	ProQuest Psychology Journals	Reporte de caso	No aplica
161	Multinutrient Supplement as Treatment for Severe Mood Dysregulation: A Case Series	Frazier, Elisabeth Anne	ProQuest Dissertations and Theses 2012	ProQuest Psychology Journals	Intervención distinta	No aplica
162	Natural Genetic Variation Underlying Differences in Perinycous Repetitive and Social/Aggressive Behaviors	Shorter, Kimberly R; Owen, Amy; Anderson, Vanessa; Hall-south, April C; Hayford, Samantha; Cakora, Patricia; Crossland, Janet P; Georgi, Velina R; M; Perkins, Amy; Kelly, Sandra J; Felder, Michael R; Yrana, Paul B	Behavior Genetics 2014; 44 (2): 126-35	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
163	Neonatal EEG/Sleep State Analyses: A Complex Phenotype of Developmental Neural Plasticity	Scher, Mark S; Loparo, Kenneth A	Developmental Neuroscience 2009; 31 (4): 259-75	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
164	Neural Stem Cells: Generating and Regenerating the Brain	Gage, Fred H; Temple, Sally	Neuron 2013; 80 (3): 588-601	ProQuest Psychology Journals	Irrelevante	No aplica
165	Neurocognitive function in an extended Africanancestry family with affective illness	Savitz, Jonathan; Lize van der Merwe; Solms, Mark; Ramessar, Rajkumar	Journal of Psychiatry & Neuroscience 2007; 32 (2): 116-20	ProQuest Psychology Journals	Irrelevante	No aplica
166	Neuropsychological Effects of Sleep Loss: Implication for Neuropsychologists	Waters, Flavie; Bucks, Romola S	Journal of the International Neuropsychological Society 2011; 17 (4): 571-86	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
167	Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder.	Tordjman S(1), Anderson GM, Pichard N, Charbuy H, Touitou Y.	Biol Psychiatry. 2005 Jan 15;57(2):134-8.	Pubmed, Lilacs, Cochrane Central Register of Controlled Trials	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
168	Non-Associative Learning in Larval Zebrafish	Best, Jonathan D; Bergmanns, SzZ/phane; Hunt, Julia J F G; Clarke, Samantha C; Fleming, Angelen; Goldsmith, Paul; Roach, Alan G	Neuropsychopharmacology 2008; 33(5): 1206-15	ProQuest Psychology Journals	Irrelevante	No aplica
169	Novel and emerging treatments for autism spectrum disorders: a systematic review.	Rossignol D.A.	Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists 2009 21:4 (213-236)	Embase	ACEPTADO	No aplica. No obstante, se tienen en cuenta sus referencias para búsqueda en bola de nieve.
170	Nutrient supplementation approaches in the treatment of ADHD	Rucklidge, Julia J; Johnstone, Jeanette; Kaplan, Bonnie J	Expert Review of Neurotherapeutics 2009; 9 (4): 461-76	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
171	Nutritional, dietary, and hormonal treatments for individuals with mental retardation and developmental disabilities.	Ellis, Cynthia R.; Singh, Nirbhay N.; Ruane, Amy L.	Mental Retardation & Developmental Disabilities Research Reviews. 1999, Vol. 5 Issue 4, p335-341. 7p.	Ebsco-Host	Intervención distinta	No aplica

172	Objective Sleep Measurement in Typically and Atypically Developing Preschool Children with ADHD-Like Profiles	Goodlin-jones, Beth L.; Waters, Sara; Anders, Thomas F	Child Psychiatry and Human Development 2009; 40 (2): 257-68	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
173	Opportunities and Challenges of Psychiatric Drug Discovery: Roles for Scientists in Academic, Industry, and Government Settings	Conn, P Jeffrey; Roth, Bryan L	Neuropsychopharmacology 2008; 33 (9): 2048-60	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
174	Opogenetic investigation of neural circuits underlying brain disease in animal models	Tye, Kay M; Deisseroth, Karl	Nature Reviews: Neuroscience 2012; 13 (4): 251-66	ProQuest Psychology Journals	Estudio con animales	No aplica
175	Oral Communications	Oral Communications	The Journal of Headache and Pain 2005; 6 (4): 346-71	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Programa de congreso
176	Overweight and Obesity: Prevalence and Correlates in a Large Clinical Sample of Children with Autism Spectrum Disorder	Zuckerman, Katharine E; Hill, Alison P; Guion, Kimberly; Volholina, Lisa; Fombonne, Eric	Journal of Autism and Developmental Disorders 2014; 44(7): 1708-19	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
177	Pediatric neurology: improved care of the developing brain	Miller, Steven P; Ferrero, Donna M	The Lancet Neurology 2013; 12 (1): 16-8	ProQuest Psychology Journals	Irrelevante	No aplica
178	Paliperidone for irritability in adolescents and young adults with autistic disorder	Stigler K.A., Mullett J.E., Erickson C.A., Possey D.J., McDougle C.J.	Psychopharmacology 2012 223:2 (237-245)	Embase, ProQuest Psychology Journals, Cochrane Central Register of Controlled Trials	Intervencion distinta	No aplica
179	Panel Session	Anonymous	Neuropsychopharmacology 2005; 30 (S1): S1-76	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Programa de congreso
180	Parent-Based Sleep Education for Children with Autism Spectrum Disorders	Malow, Beth A; Adkins, Karen W; Reynolds, Ann; Weiss, Shelly K; Loh, Alvin; Fawkes, Diane; Katz, Terry; Goldman, Suzanne E; Madduri, Nitru; Hundley, Rachel; Clemmons, Traei	Journal of Autism and Developmental Disorders 2014; 44 (1): 216-28	ProQuest Psychology Journals	Intervencion distinta	No aplica
181	Parental Report of Sleep Problems in Children with Autism	Schreck, Kimberly A; Mulick, James A	Journal of Autism and Developmental Disorders 2000; 30 (2): 127-35	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
182	Parental Sleep Concerns in Autism Spectrum Disorders: Variations from Childhood to Adolescence	Goldman, Suzanne E; Richdale, Amanda L; Clemmons, Traei; Malow, Beth A	Journal of Autism and Developmental Disorders 2012; 42 (4): 531-8	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
183	Parents' Views and Experiences About Complementary and Alternative Medicine Treatments for Their Children with Autistic Spectrum Disorder	Senel, Hatice G'Ynayer	Journal of Autism and Developmental Disorders 2010; 40 (4): 494-503	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
184	Past and Present Definitions of Epileptogenesis and Its Biomarkers	Ptkšnen, Asla; Engel, Jerome, Jr	Neurotherapeutics 2014; 11 (2): 231-41	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica

185	Patterns of Complementary and Alternative Medical Therapy Use in Children Diagnosed with Autism Spectrum Disorders	Wong, Helen H L; Smith, Ronald G	Journal of Autism and Developmental Disorders 2006; 36 (7): 901-9	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
186	Pedal Edema Induced by Low-Dose Risperidone Monotherapy in a Child	Akdog, Senem Turan; Fetahoglu, E Cigil; Ozatalay, Esim	Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2009; 19 (4): 481-2	ProQuest Psychology Journals	Reporte de caso	No aplica
187	Pediatric Psychosomatic Medicine: An Annotated Bibliography	Pao, Maryland; Ballard, Elizabeth D; Raza, Hanaya; Rosenstein, Donald L	Psychosomatics 2007; 48 (3): 195-204	ProQuest Psychology Journals	Irrelevante	No aplica
188	Persistence of Sleep Problems in Children with Anxiety and Attention Deficit Hyperactivity Disorders	Hansen, Berti Hjelde; Skirbekk, Benedicte; Oerbeck, Beate; Wentzel-Larsen, Tore; Kristensen, Hanne	Child Psychiatry and Human Development 2013; 44 (2): 290-304	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
189	Pharmacological treatments prescribed to people with autism spectrum disorder (ASD) in primary health care	Murray, Macey L; Hsia, Yingfen; Glaser, Karen; Simonoff, Emily; Murphy, Declan G; M. Asherson, Philip J; Eklund, Hanna; Wong, Ian C; K	Psychopharmacology 2014; 231 (6): 1011-21	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
190	Pharmacotherapy and Children With Autism Spectrum Disorder: A Tutorial for Speech-Language Pathologists	Self, Trisha L; Hale, LaDonna S; Cumrine, Daquiritte	Language, Speech & Hearing Services in Schools 2010; 41 (3): 367-75	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
191	Pharmacotherapy in Autism	Propper, Lukas; Orlik, Herbert	Child & Adolescent Psychopharmacology News 2005; 10 (3): 1-8	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Revisión narrativa
192	Pharmacotherapy of stereotypic movement disorders	Stein, Dan J, MD; Simeon, Daphne, MD	Psychiatric Annals 1998; 28 (6): 327-31	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
193	Poster Abstracts	Anonymous	Journal of Molecular Neuroscience 2010; 40 (1-2): 236-65	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Programa de congreso
194	Poster Session I	Anonymous	Neuropsychopharmacology 2012; 38 (S1): S79-197	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Programa de congreso
195	Poster Session I	Anonymous	Neuropsychopharmacology 2010; 35 (S1): S78-187	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Programa de congreso
196	Poster Session I	Anonymous	Neuropsychopharmacology 2006; 31 (S1): S70-S135	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Programa de congreso
197	Poster Session I	Anonymous	Neuropsychopharmacology 2004; 29 (S1): S69-126	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Programa de congreso
198	Poster Session II	Anonymous	Neuropsychopharmacology 2011; 36 (S1): S198-S323	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Programa de congreso
199	Poster Session III	Anonymous	Neuropsychopharmacology 2010; 35 (S1): S297-S408	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Programa de congreso

200	Poster Session III Wednesday/Wednesday, December 11, 2013	Anonymous	Neuropsychopharmacology 2006; 31 (S1): S198-263	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Programa de congreso
201	Poster Session III- Wednesday/Wednesday, December 11, 2013	Anonymous	Neuropsychopharmacology 2013; 38 (S2): S435-S593	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Programa de congreso
202	Potential health benefits of simulated laughter: A narrative review of the literature and recommendations for future research	Mora-Ripoll, Ramon	Complementary Therapies in Medicine 2011; 19 (3): 170-7	ProQuest Psychology Journals	Irrelevante	No aplica
203	Practical Paediatric Psychopharmacological Prescribing in Autism: The Potential and the Pitfalls	Gringras, Paul	Autism 2000; 4 (3): 229-47	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Revisión narrativa
204	Prediction of individual season of birth using MRI	Pantazatos, Spiro P	NeuroImage 2014; 88 (C): 61-68	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
205	Prevalence and Patterns of Use of Psychoactive Medicines Among Individuals with Autism in the Autism Society of Ohio.	Amann, Michael G.; Lam, Kristen S.L.; Collier-Crespin, Angie.	Journal of Autism & Developmental Disorders. Oct2003, Vol. 33 Issue 5, p527-8p.	Ebsco-Host, ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
206	Prevalence and Patterns of Use of Psychoactive Medicines in Individuals with Autism in the Autism Society of North Carolina	Langworthy-Lam, Kristen S; Amann, Michael G; Van Bourgondien, Mary E	Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2002; 12 (4): 311-21	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
207	Problems and solutions to filling the drying drug pipeline for psychiatric disorders: a report from the inaugural 2012 CINP Think Tank	Dean, Brian; Moller, Hans-Jürgen; Svensson, Torger H; Geyer, Mark A; Rujescu, Dan; Scaur, Elizabeth; Millan, Mark J	The International Journal of Neuropsychopharmacology 2014; 17 (1): 137-148	ProQuest Psychology Journals	Intervención distinta	No aplica
208	Proclivity to self-injurious behavior in MRL- <i>lpr</i> mice: implications for autoimmunity-induced damage in the dopaminergic system	Chun, S; Meevilly, R; Foster, J A; Sakic, B	Molecular Psychiatry 2008; 13 (11): 1043-53	ProQuest Psychology Journals	Estudio con animales	No aplica
209	Psychiatric problems in individuals with autism, their parents and siblings	Lainhart, Janet E	International Review of Psychiatry 1999; 11 (4): 278-98	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
210	Psychiatrists' Use of Melatonin with Children.	Bramble, David; Feehan, Cathy.	Child & Adolescent Mental Health. Sep2005, Vol. 10 Issue 3, p145-149. 5p.	Ebsco-Host, ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
211	Psychopharmacological prescriptions for people with autism spectrum disorder (ASD): a multinational study	Hsia, Yingfen; Wong, Angel Y; S; Murphy, Declan G; M; Simonoff, Emily; Buitelaar, Jan K; Wong, Ian C; K	Psychopharmacology 2014; 231 (6): 999-1009	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
212	Psychopharmacotherapy in children and adults with intellectual disability	Paramala Janardhanan Santosh; Baird, Gillian	The Lancet 1999; 354 (9174): 233-42	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Revisión narrativa
213	Psychotropic Drug Use among Icelandic Children: A Nationwide Population-Based Study	Zo'ga, Helga; Baldursson, G'sli; Hrafnkelsson, Brigr, Almaras—thir, Anna Birna; Valdimarsd—thir, Umnur; Halld—rsson,	Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2009; 19 (6): 757-64	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica

	Math'as					
214	Garstang J, Wallis M.	Child Care Health Dev. 2006 Sep;32(5):585-9.	Pubmed, Embase, Liliacs, Ebsco-Host, PsycNET	ACEPTADO	ACEPTADO	
215	Ratiff-Sehau K, Carey T, Reeves G.D, Rogers M.A.M.	Autism 2005 9:3 (256-265)	Embase	Intervención distinta	No aplica	
216	Ghuman J.K., Aman M.G., Lecavalier L., Riddle M.A., Gelenberg A., Wright R., Rice S., Ghuman H.S., Fort C.	Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2009 19:4 (329-339)	Embase, ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica	
217	Stores, Gregory, MA, MD, DPM, FRCPsych, FRCP	Developmental Medicine and Child Neurology 2008; 50 (10): 728-32	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica	
218	Gagnon, Jean-François; Postuma, Ronald B.; Mazza, Stéphanie; Doyon, Julien; Monplaisir, Jacques	The Lancet Neurology 2006; 5 (5): 424-32	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica	
219	Swerdlow, Neal R; Weber, Martin; Qu, Ying; Light, Gregory A; Braff, David L	Psychopharmacology 2008; 199 (3): 331-88	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica	
220	Bernabei, P; Cerquiglini, A; Cortesi, F; D'Ardia, C	Journal of Autism and Developmental Disorders 2007; 37 (3): 580-8	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica	
221	Leu, Roberta M.; Beyderman, Liya; Botzolakis, Emmanuel J.; Surdyka, Kyia; Lily Wang; Malow, Beth A.	Journal of Autism & Developmental Disorders: Apr2011, Vol. 41 Issue 4, p427-433.	Ebsco-Host, ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica	
222	Bransfield, Robert C, MD, DLEFAPA	Psychiatric Annals 2012; 42 (9): 337-341	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica	
223	Trotti, Lynn Marie	Drugs & Aging 2010; 27 (6): 457-70	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica	
224	Liyanage, Vichitra R; B; Rastegar, Mojgan	Neuromolecular Medicine 2014; 16 (2): 231-64	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica	
225	West, Lis; MSN, CPNP; Brunssen, Susan H, PhD, RN; Waldrop, Juliee, MSN, PNP	Journal for Specialists in Pediatric Nursing 2009; 14 (3): 183-91	ProQuest Psychology Journals	Intervención distinta	No aplica	
226	Roke, Yvette; Buitelaar, Jan K; Boot, Anemieke M; Tenback, Diederik; van Haren, Peter N	Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2012; 22 (6): 432-9	ProQuest Psychology Journals	Intervención distinta	No aplica	

227	Role of Immune-Inflammatory and Oxidative and Nitrosative Stress Pathways in the Etiology of Depression: Therapeutic Implications	Anderson, George; Berk, Michael; Dean, Olivia, Moylan, Steven; Maes, Michael	CNS Drugs 2014; 28 (1): 1-10	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
228	Role of melatonin receptors in the effects of melatonin on BDNF and neuroprotection in mouse cerebellar neurons	Imbesi, Marta, U/z, Tolga; Maney, Hari	Journal of Neural Transmission 2008; 115 (11): 1495-9	ProQuest Psychology Journals	Estudio con animales	No aplica
229	Role of the Melatonin System in the Control of Sleep: Therapeutic Implications.	Pandi-Perunnal, Seethakurippu R.; Srinivasan, Venkatesanmujun; Spence, D. Warren; Cardinali, Daniel P.	CNS Drugs: 2007, Vol. 21 Issue 12, pp95-101 8. 24p. 2 Charts.	Ebsco-Host	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
230	Role of the Toll Like Receptor (TLR) Radical Cycle in Chronic Inflammation: Possible Treatments Targeting the TLR4 Pathway	Lucas, Kurt; Maes, Michael	Molecular Neurobiology 2013; 48 (1): 190-204	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
231	Season of birth variations in the temperament and character inventory of personality in a general population	Chotai, Jayanti; Forsgren, Thomas; Nilsson, Lars-Goran; Adolfsson, Rolf	Neuropsychobiology 2011; 44 (1): 19-26	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
232	Seclusion and restraints: a neglected area of research in child and adolescent psychiatry?	Schimmelmann, Benno.	European Child & Adolescent Psychiatry, May2011, Vol. 20 Issue 5, p219-220. 2p.	Ebsco-Host, ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
233	Secretin and Autism: A Two-Part Clinical Investigation	Chez, Michael G.; Buchanan, Cathleen P.; Begam, Bradley T.; Hammer, Michael S.; McCarthy, Karla S.; Ovrutskaya, Irina; Nowinski, Carolyn V.; Cohen, Zanna S	Journal of Autism and Developmental Disorders 2000; 30 (2): 87-94	ProQuest Psychology Journals	Intervención distinta	No aplica
234	Sedation Alternatives	Davidson, Petra N, R EEG/EP T, BS	The Neurodiagnostic Journal 2014; 54 (2): 110-24	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Revisión narrativa
235	Selected biomarkers as predictive tools in testing efficacy of melatonin and coenzyme Q on propionic acid - induced neurotoxicity in rodent model of autism	Al-Ghamdi, Mashael; Al-Ayadhi, Latifa; El-Ansary, Afaf	BMC Neuroscience 2014; 15: 34	ProQuest Psychology Journals	Estudio con animales	No aplica
236	Serotonin 1B receptor-induced mouse model of obsessive-compulsive disorder	Shanahan, Nancy Allison	ProQuest Dissertations and Theses 2011	ProQuest Psychology Journals	Estudio con animales	No aplica
237	SIDE EFFECTS OF PSYCHOTROPIC DRUGS	Kline, Nathan S, MD; Angst, Jules, MD	Psychiatric Annals 1975; 5 (11): 8-12, 15-16, 21-22, 24, 27-29, 33-35, 38-39	ProQuest Psychology Journals	Intervención distinta	No aplica
238	Sleep and Cognitive Functioning in Children With Disabilities	Buckhalt, Joseph A	Exceptional Children 2013; 79 (4): 391-405	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Revisión narrativa
239	Sleep and Daytime Functioning: A Short-term Longitudinal Study of Three Preschool-age Comparison Groups	Anders, Thomas; Iosif, Ana-Maria; Schwichtenberg, A. J.; Tang, Karen; Goodlin-Jones, Beth	American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities 2012; 117 (4): 275-90	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica

240	Sleep disorders, epilepsy, and autism.	Malow, Beth A.	Mental Retardation & Developmental Disabilities Research Reviews. 2004, Vol. 10 Issue 2, p122-125.	Ebsco-Host	Enfermedad diferente	No aplica
241	Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder	Spruyt, Karen; Gozal, David	Expert Review of Neurotherapeutics 2011; 11 (4): 565-77	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
242	Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment.	McArthur AJ; Budden SS	Dev Med Child Neurol. 1998 Mar;40(3):186-92.	Lilacs	Enfermedad diferente	No aplica
243	Sleep electroencephalograms in young children with autism with and without regression	Baird, Gillian; Robinson, Richard O; Boyd, Stuart; Charman, Tony	Developmental Medicine and Child Neurology 2006; 48 (7): 604-8	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
244	Sleep in Children with Asperger Syndrome	Paavonen, E Juulia; Vehkalahti, Kimmo; Vanhala, Raija; von Wendt, Lennart; Nieminen-von Wendt, Taina; Aronen, Eeva T	Journal of Autism and Developmental Disorders 2008; 38 (1): 41-51	ProQuest Psychology Journals	Revisión narrativa	No aplica
245	Sleep in children with autism spectrum disorders	Johnson K.P., Malow B.A.	Current Neurology and Neuroscience Reports 2008 8:2 (155-161)	Embase	Revisión narrativa	No aplica
246	Sleep patterns and sleep disorders in children with autistic spectrum disorders: insights using parent report and actigraphy	Wiggs, Luci; Stores, Gregory	Developmental Medicine and Child Neurology 2004; 46 (6): 372-80	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
247	Sleep Patterns in School-age Children with Asperger Syndrome or High-functioning Autism: A Follow-up Study	Alik, Hite; Larsson, Jan-olov; Smedje, Hans	Journal of Autism and Developmental Disorders 2008; 38 (9): 1625-33	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
248	Sleep Patterns of Children with Pervasive Developmental Disorders	Hononmichi, Ryan D; Goodlin-Jones, Beth L; Burnham, Melissa; Gaylor, Enka; Anders, Thomas F	Journal of Autism and Developmental Disorders 2002; 32 (6): 553-61	ProQuest Psychology Journals	Revisión narrativa	No aplica
249	Sleep Patterns of School-Age Children with Asperger Syndrome or High-Functioning Autism	H Alik	Journal of Autism and Developmental Disorders 2006; 36 (5): 585-95	ProQuest Psychology Journals	Revisión narrativa	No aplica
250	Sleep Problems and ADHD - An Overview[low *]	Barkley, Russell A.	The ADHD Report 2014; 22 (3): 6-11	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
251	Sleep Problems and Early Developmental Delay: Implications for Early Intervention Programs	Bonuck, Karen; Grant, Roy	Intellectual and Developmental Disabilities 2012; 50 (1): 41-52	ProQuest Psychology Journals	Revisión narrativa	No aplica
252	Sleep problems and their effect in ADHD	Kirov, Roumen; Brand, Serge	Expert Review of Neurotherapeutics 2014; 14 (3): 287-99	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
253	Sleep Problems in Children: An Overlooked Factor in Evaluating Behavior	Haney, Tina; Kott, Karen M	Journal of Psychosocial Nursing & Mental Health Services 2014; 52 (10): 27-32	ProQuest Psychology Journals	Revisión narrativa	No aplica
254	SLEEP PROBLEMS IN INDIVIDUALS WITH 11q TERMINAL DELETION DISORDER (JACOBSEN SYNDROME)	Maas, A P H M; Grossfeld, P D; Didden, R; Korzilius, H; Braam, W J; Smits, M G; Curfs, L M G	Genetic Counseling 2008; 19 (2): 225-35	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica

255	Sleep problems in young children with and without behavior problems	Sneddon, Penny L.	ProQuest Dissertations and Theses 2007	ProQuest Psychology Journals	Revisión narrativa	No aplica
256	Sleep problems of children with pervasive developmental disorders: correlation with parental stress	Doo, Sylvia; Yun K wok Wing	Developmental Medicine and Child Neurology 2006; 48 (8): 650-5	ProQuest Psychology Journals	Revisión narrativa	No aplica
257	Sleeplessness in Children with Neurodevelopmental Disorders: Epidemiology and Management.	Hoban, T.F.	CNS Drugs: 2000, Vol. 14 Issue 1, p11-22. 12p.	Ebsco-Host	Revisión narrativa	No aplica
258	Slower cortisol response during ACTH stimulation test in autistic children	Martinovic-Curin, Jasna; Martinovic-Terzic, Ivana; Bugas-Petkovic, Zorana; Zekan, Ljubinka; Skrabac, Veselin; Dogas, Zoran; Terzic, Janos	European Child & Adolescent Psychiatry 2008; 17 (1): 39-43	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
259	Social timing, clock genes and autism: A new hypothesis	D Wimpory	Journal of Intellectual Disability Research 2002; 46: 352-9	ProQuest Psychology Journals	Revisión narrativa	No aplica
260	SSRIs for Anxiety and Depression in Children and Adolescents	Camenisch, David R, MD, MPH; Hill, Robert J, MD, FAAP	Psychiatric Annals 2013; 43 (3): 112-6	ProQuest Psychology Journals	Intervención distinta	No aplica
261	Structural white matter deficits in high-functioning individuals with autistic spectrum disorder: a voxel-based investigation	Walter, Gordon D; Williams, Justin HG; Murray, Allison D; Gilchrist, Anne; Perret, David I; Whiten, Andrew	NeuroImage 2005; 24 (2): 455-61	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
262	Subject Index Vol. 27, 2005	Anonymous	Developmental Neuroscience 2005; 27 (6): 421-2	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Programa de congreso
263	Symptomatic REM sleep behaviour disorder	Thomas, A; Bonanni, L; Onofri, M	Neurological Sciences 2007; 28 (S): S21-36	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
264	Tardive dyskinesia and withdrawal emergent syndrome in children	Mejia, Nicte I; Jankovic, Joseph	Expert Review of Neurotherapeutics 2010; 10 (6): 893-901	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
265	Targeted treatments for symptom domains in child and adolescent autism	Hollander, Eric; Phillips, Ann T; Chin-Chin Yeh	The Lancet 2003; 362 (9385): 732-4	ProQuest Psychology Journals	Revisión narrativa	No aplica
266	Tertiary mechanisms of brain damage: a new hope for treatment of cerebral palsy?	Fleiss, Bobbi; Gressens, Pierre	The Lancet Neurology 2012; 11 (6): 556-66	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
267	Tetrahydrobiopterin as a Treatment for Autism Spectrum Disorders: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial	Klauman, Cheryl; Hutfman, Lynne; Masaki, Lauren; Elliot, Glen R	Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2013; 23 (5): 320-8	ProQuest Psychology Journals	Intervención distinta	No aplica
268	The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes	Brookes, K; X Xu; Chen, W; Zhou, K; Neale, B; Lowe, N; Aheey, R; Franke, B; Gill, M; Ebstein, R; Buitelaar, J; Sham, P; Campbell, D; Knight, J; Andreou, P; Altink, M; Arnold, R; Boer, F; Bascilgens, C; Butler, L; Christiansen, H; Feldman, L; Fleischman, K; Fliers, E	Molecular Psychiatry 2006M 11 (10): 934-53	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica

269	The Challenges of Treating Developmental Trauma Disorder in a Residential Agency for Youth	Levin, Edmund C	Journal of the American Academy of Psychoanalysis and Dynamic Psychiatry 2009; 37 (3): 319-38	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
270	The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity	Garaulet, M; Ordovás, J M; Madrid, J A	International Journal of Obesity; 2010; 34 (12): 1667-83	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
271	The circadian rhythm in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: current state of affairs	Kooij, JJ Sandra; Bijlenga, Denise	Expert Review of Neurotherapeutics 2013; 13 (10): 1107-16	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
272	The Diagnosis and Treatment of Individuals with Mental Illness and Developmental Disabilities: An Overview	Barnhill, L Jarrett	Psychiatric Quarterly 2008; 79 (3): 157-70	ProQuest Psychology Journals	Revisión narrativa	No aplica
273	The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome.	Wirojatan J, Jacquemont S, Diaz R, Bacalman S, Anders TF, Hagerman RJ, Goodlin-Jones BL.	J Clin Sleep Med. 2009 Apr 15;5(2):145-50.	Pubmed, Embase, LILACS, Cochrane Central Register of Controlled Trials	ACEPTADO	Incluye pacientes con otras enfermedades.
274	The emerging spectrum of allelic variation in schizophrenia: current evidence and strategies for the identification and functional characterization of common and rare variants	Mowry, B J; Gratten, J	Molecular Psychiatry 2013; 18 (1): 38-52	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
275	The evolutionary significance of depression in Pathogen Host Defense (PATHOS-D)	Raison, C L; Miller, A H	Molecular Psychiatry 2013; 18 (1): 15-37	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
276	The Fragile X Mental Retardation Protein in Circadian Rhythmicity and Memory Consolidation	Gatto, Cheryl L; Broadie, Kendal	Molecular Neurobiology 2009; 39 (2): 107-29	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
277	The Hippocampus, Neurotrophic Factors and Depression	Masi, Gabriele; Brovedani, Paola	CNS Drugs 2011; 25 (11): 913-31	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
278	The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force Report on Antidepressant Use in Bipolar Disorders	Pacchiarotti, Isabella; Bond, David J; Baldessarini, Ross J; Nolen, Willam A; Grunze, Heinz; Licht, Rasmus W; Post, Robert M; Berk, Michael; Goodwin, Guy M; Sachs, Gary S; Tondo, Leonardo; Findling, Robert L; Youngstrom, Eric A; Tohen, Mauricio; Undurraga, Juan; González-Pinto, Ana; Goldberg, Joseph F; Yildiz, Aysegül; Mitchell, Philip B; Thase, Michael E; Koukopoulos, Athanasios; Colom, Francesc; Faye, Mark A; Malhi, Gin S; Fountoulakis, Konstantinos N; Vázquez, Gustavo; Perlis, Roy H; Ketter, Terence A; Cassidy, Fredrick; Akiskal, Hagop; Azorin, Jean-Michel; Valent, Marc; Mazzei, Diego Hidalgo; Later, Benny; Kato, Tadahito; Mazzarini, Lorenzo.	The American Journal of Psychiatry 2013; 170 (11): 1249-62	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica

		Martínez-Aran, Anabel; Parker, Gordon; Souery, Daniel; ...; Bowden, Charles L.; Ghaemi, S Nassir; Lopez-Jaramillo, Carlos; Rybakowski, Janusz; Ha, Kyooseob; Perugi, Giulio; Kasper, Siegfried; Amsterdam, Jay D; Hirschfeld, Robert M; Kapczinski, Flávio; Vieira, Edvard				
279	The LEARn model: an epigenetic explanation for idiopathic neurobiological diseases	Lahiri, D K; Maloney, B; Zawia, N H	Molecular Psychiatry 2009; 14 (11): 992-1003	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
280	The MarcZ Society 2002 International Biennial Scientific Meeting - Abstracts	Anonymous	Archives of Women's Mental Health 2003; 6 (S): S83-109	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Programa de congreso
281	The need for a comprehensive molecular characterization of autism spectrum disorders	Brook, Jantine A C; Brombacher, Eva; Steizhammer, Viktoria; Guest, Paul C; Rahmoune, Hassan; Bahn, Sabine	The International Journal of Neuropsychopharmacology 2014; 17 (4): 651-73	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
282	The Need to Operationally Define "Disease" in Psychiatry and Psychology	Stein, David B, PhD; Foltz, Robert, PsyD	Ethical Human Psychology and Psychiatry 2009; 11 (2): 120-41	ProQuest Psychology Journals	Irrelevante	No aplica
283	The neurobiology of stereotypic behaviors and stereotypic movement disorders	Grossman, Robert, MD; Verobey, Leonid, MD	Psychiatric Annals 1998; 28 (6): 317-23	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
284	The Neuropsychiatry and Multisystem Features of the Smith-Magenis Syndrome: A Review	Shelley, Bhaskara P; Robertson, Mary M	The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience 2005; 17 (19): 91-7	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
285	The phenomenology of autistic regression: subtypes and associated factors	Ekinci, Ozalp; Aman, Ayse Rodopman; Melek, Ismet; Bez, Yasin; Berken, Meral	European Child & Adolescent Psychiatry 2012; 21 (1): 23-9	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
286	The Pre & Perinatal Origins of Childhood and Adult Diseases and Personality Disorders	Verny, Thomas R	Journal of Perinatal & Perinatal Psychology & Health 2012; 26 (3): 137-163	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
287	The relationship between sleep and epilepsy: the effect on cognitive functioning in children	Partisi, Pasquale; Bruni, Oliviero; Villa, Maria Pia; Verrotti, Alberto; Milano, Silvia; Lucchetti, Anna; Curatolo, Paolo	Developmental Medicine and Child Neurology 2010; 52 (9): 805-10	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
288	The Rhythm of the Blues	Leibenluft, Ellen, MD	The American Journal of Psychiatry 2008; 165 (12): 1501-4	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Enfermedad diferente
289	The Role of Melatonin in the Circadian Rhythm Sleep-Wake Cycle	Khullar, Atul, MD, MSc	Psychiatric Times 2012; 29 (7): 26-32	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Revisión narrativa
290	The Role of Sleep in Childhood Psychiatric Disorders	Alfano, Candice A; Gamble, Amanda L	Child & Youth Care Forum 2009; 38 (6): 327-40	ProQuest Psychology Journals	Revisión narrativa	No aplica
291	The role of sleep problems and circadian clock genes in childhood psychiatric disorders	Dueck, Alexander; Thome, Johannes; Haessler, Frank	Journal of Neural Transmission 2012; 119 (10): 1097-104	ProQuest Psychology Journals	Revisión narrativa	No aplica
292	The School Nurse's Role in Treatment of the Student With Autism Spectrum Disorders	Bellando, Jayne, PhD; Lopez, Maya, MD	Journal for Specialists in Pediatric Nursing 2009; 14 (3): 173-82	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica

293	Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment	Robertson, Mary M	Brain 2000; 123 (3): 425-62	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
294	TPH2 and TPH1: Association of Variants and Interactions with Heroin Addiction	Nielson, David A; Barral, Sandra; Proudlikov, Dmitri; Kellogg, Scott; Ho, Ann; Olt, Jurg; Kreek, Mary Leanne	Behavior Genetics 2008; 38 (2): 133-50	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
295	Training responding behaviors in students with autism: Using videotape self-modeling	Anonymous	Journal of Positive Behavior Interventions 1999; 1 (4): 205-15	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
296	Transition to adult mental health services for young people with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): a qualitative analysis of their experiences	Swift, Katie D; Hall, Charlotte L; Martinutti, Vic; Redstone, Lucy; Sayal, Kapil; Hollis, Chns	BMC Psychiatry 2013; 13: 74	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
297	Treatment of Bipolar Disorder in an Adolescent with Autistic Disorder: A Diagnostic and Treatment Dilemma	Howell, Presenters: Carolyn, Larson, Justine; Coffey, Discussant: Barbara J	Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2011; 21 (3): 283-6	ProQuest Psychology Journals	Reporte de caso	No aplica
298	Treatment of Food Selectivity in a Young Child With Autism	Wood, Brienna K; Wolery, Mark; Kaiser, Ann P	Focus on Autism and Other Developmental Disabilities 2009; 24 (3): 169-77	ProQuest Psychology Journals	Reporte de caso	No aplica
299	Treatment of Mood Lability and Explosive Rage with Minerals and Vitamins: Two Case Studies in Children	Kaplan, Bonnie J; Crawford, Susan G; Gardner, Beryl; Farrell, Geraldine	Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2002; 12 (3): 205-19	ProQuest Psychology Journals	Reporte de caso	No aplica
300	Twins with KBG Syndrome and Autism	Hah, Mina; Lotspeich, Linda J; Phillips, Jennifer M; Torres, Andrea D; Cleveland, Sue C; Hallmayer, Joachim F	Journal of Autism and Developmental Disorders 2009; 39 (12): 1744-6	ProQuest Psychology Journals	Reporte de caso	No aplica
301	Two Boys with 47, XXY and Autism	Merhar, S L; Manning-Courtney, P	Journal of Autism and Developmental Disorders 2007; 37 (5): 840-6	ProQuest Psychology Journals	Reporte de caso	No aplica
302	UNANTICIPATED EFFECTS OF CHILDREN WITH LEARNING DISABILITIES ON THEIR FAMILIES	Dyson, Lily	Learning Disability Quarterly 2010; 33 (1): 43-55	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
303	Update on Autism	Siegel, Bryna, PhD; Ihle, Eva, MD, PhD; Marco, Elysa, MD; Hendren, Robert L, DO	Psychiatric Times 2010; 27 (10): 33-39	ProQuest Psychology Journals	Revision narrativa	No aplica
304	Urinary Excretion of 5-Hydroxyindoleacetic Acid, Serotonin and 6-Sulphatoxymelatonin in Normoserotomic and Hyperserotonemic Autistic Individuals	Mulder, Erik J; Anderson, George M; Kemperman, Ramnes F J; Oosterloo-drunketen, Aida; Minderaa, Ruud B; Kema, Ido P	Neuropsychobiology 2009; 61 (1): 27-32	ProQuest Psychology Journals	Aspecto distinto de la enfermedad	No aplica
305	Using Discrete Trial Instruction to Teach Children With Angelman Syndrome	Summers, Jane; Szatmari, Peter	Focus on Autism and Other Developmental Disabilities 2009; 24 (4): 216-26	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica

306	What is melatonin? Is it a useful treatment for sleep problems in autism?	Lord, Catherine.	Journal of Autism & Developmental Disorders: Aug 1998, Vol. 28 Issue 4, p345-346. 2p.	Ebsco-Host	ACEPTADO	Revisión narrativa
307	Windows into the Visual Brain: New Discoveries About the Visual System, Its Functions, and Implications for Practitioners	Jan, James E.; Heaven, Roberta K B; Matsuba, Carey; Langley, M Beth; Roman-Lantzy, Christine; Anthony, Tami L	Journal of Visual Impairment & Blindness 2013; 107 (4): 251	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
308	Worsening Psychosis after Fever of Unknown Origin in an Adolescent Boy with Autism	Huynh, Presenters: Nga T; Gathright, Molly M; Holmes, Khieela J; Coffey, Discussant: Barbara	Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2013; 23 (3): 224-7	ProQuest Psychology Journals	Reporte de caso	No aplica
309	X-LINKED AARSKOG SYNDROME: REPORT ON A NOVEL FGDI GENE MUTATION. EXECUTIVE DYSFUNCTION AS PART OF THE BEHAVIOURAL PHENOTYPE	Verhoeven, W M A; Egger, J I M; Hoogeboom, A J M	Genetic Counseling 2012; 23 (2): 157-67	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
310	XXIVth CINP Congress: Chicago, USA, 9-13 July 2006	Anonymous	The International Journal of Neuropsychopharmacology 2006; 9 (S1): S1-S309	ProQuest Psychology Journals	ACEPTADO	Programa de congreso
311	Yogic Breathing Techniques in the Management of Anxiety and Depression: Systematic Review of Evidence of Efficacy and Presumed Mechanism of Action	Tiwari, Nupur; Baldwin, David S	Mind & Brain 2012; 3: 1	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
312	Zinc for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Placebo-Controlled Double-Blind Pilot Trial Alone and Combined with Amphetamine	Arnold, L Eugene; DiSilvestro, Robert A; Bozzolo, Dawn; Bozzolo, Hernan; Crowl, Lindsay; Fernandez, Soledad; Ramadan, Yasser; Thompson, Susan; Mo, Xiaokui; Abdel-Rasoul, Mahmoud; Joseph, Elizabeth	Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2011; 21 (1): 1-19	ProQuest Psychology Journals	Enfermedad diferente	No aplica
313	MELADOSE: Study of the dose-response relationship for melatonin in childhood autism.	Tordjman S, Kernarrec S, Cohen D, Xavier J, Rolland AC, Bouvet M, Gicquel L, Martin V, Chevreuil C, Seveno T, Bobol M, Toutou Y, Rihardiere S, Bellissant E.	Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence. 61 (7-8):45-6, 2013	Cochrane Central Register of Controlled Trials	ACEPTADO	Tras ser contactados, los autores no presentaron resultados pues el estudio aún está en curso.

Anexo 2. Resultados de la búsqueda en bases de datos de literatura gris

<i>No. Ref.</i>	<i>AUTORES</i>	<i>TITULO</i>	<i>FUENTE</i>	<i>ANOTACIONES</i>
329	PAGAN, Cecile	Biochemical and genetic study of the impairments of the serotonin-melatonin pathway as susceptibility factors to autism / Etude biochimique et génétique des anomalies de la voie sérotonine-mélatonine comme facteurs de vulnérabilité? 1	PhD Thesis, 2012	No es un estudio de trastornos del sueño

Anexo 3. Resultados de la búsqueda en bases de datos de ensayos clínicos

No. Ref.	BASE DE DATOS	IDENTIFICADOR	TÍTULO	ANOTACIONES
314	ClinicalTrials.gov	NCT01780883	Melatonin Dose-effect Relation in Childhood Autism (MELADOSE)	Tras ser contactados, los autores no presentaron resultados pues el estudio aún está en curso. Es la misma referencia No. 313.
315	ClinicalTrials.gov	NCT00927030	Melatonin for Sleep in Children With Autism (NICHD)	Tras ser contactados, los autores no presentaron resultados
316	ClinicalTrials.gov	NCT01993251	Does Melatonin Restore Sleep Architecture in Autistic Children (SOMELIA)	No ingresado, por estado de reclutamiento de pacientes
317	ClinicalTrials.gov	NCT00691080	Treatment of Sleep Problems in Children With Autism Spectrum Disorder With Melatonin (RES1)	Tras ser contactados, los autores no presentaron resultados
318	ClinicalTrials.gov	NCT01033565	Melatonin CR for the Treatment of Impaired Sleep Maintenance in 4-8 Year Old Children With Autism Spectrum Disorders	No ingresado, por estado de cancelación del estudio
319	ClinicalTrials.gov	NCT01903681	Assessment of the Pharmacokinetics of Circadin® in Children With Neurodevelopmental Disorders and Sleep Disturbances	No ingresado, pues la intervención es distinta
320	ClinicalTrials.gov	NCT01906866	Efficacy and Safety of Circadin® in the Treatment of Sleep Disturbances in Children With Neurodevelopmental Disabilities	No ingresado, pues la intervención es distinta
321	ClinicalTrials.gov	NCT01984944	Characterisation of Circadian Rhythm in Autistic Spectrum Disorder	No ingresado, pues la intervención es distinta
322	ClinicalTrials.gov	NCT01329770	Safety and Efficacy Study of Antioxidants for the Treatment of the Fragile X Syndrome (SXF-TRA152)	No ingresado, pues la intervención es distinta
323	Current Controlled Trials	ISRCTN77884120	Melatonin treatment for sleep problems in children with autism: a randomised controlled crossover trial	Ya está ingresado, pues corresponde al artículo de Wright et al.
324	EU Clinical Trials Register	2011-003313-42	Efficacy of agomelatine on sleep disturbance in Autism Spectrum Disorder (ASD)	No ingresado, pues la intervención es distinta

Anexo 4. Resultados de la búsqueda en bases de datos de revisiones sistemáticas

No. Ref.	BASE DE DATOS	AUTORES	TÍTULO	FUENTE	ANOTACIONES
325	Cochrane Database of Systematic Reviews	Rana, Fareez; Gormez, Aynur; Varghese, Susan	Pharmacological interventions for self-injurious behaviour in adults with intellectual disabilities.	Cochrane Database of Systematic Reviews. 4, 2013.	No es de trastornos del sueño ni de melatonina
326	Cochrane Database of Systematic Reviews	Magalhães, Pedro V.; Dean, Olivia; Andrezza, Cristina Ana; Berk, Michael; Kapezinski, Flavio	Adjunctive antioxidants for bipolar disorder.	Cochrane Database of Systematic Reviews. 10, 2012.	No es de trastornos del sueño ni de melatonina
327	Cochrane Database of Systematic Reviews	Khan, Sohil; Heussler, Helen; McGuire, Treasure; Dakin, Carolyn; Paché, David; Cooper, David; Norris, Ross; Flendy, Vicki; Charles, Bruce	Melatonin for non-respiratory sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders.	Cochrane Database of Systematic Reviews. 5, 2011.	Rechazado por que es un protocolo de revisión
328	Database of Abstracts of Reviews of Effects	Centre for Reviews and Dissemination	Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis (Structured abstract).	Database of Abstracts of Reviews of Effects. Issue 3, 2014.	Es una nota a: Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis. Ya revisado.

Anexo 5. Tabla de captura de información de los artículos seleccionados

REF.	80	154	214
PRIMER AUTOR	Cortesi	Wright	Garstang
PAÍS, AÑO	Italia, 2012	USA, 2011	USA, 2006
MÉTODOS	Enmascaramiento	Doble ciego	Doble ciego
	Intervención	Melatonina	Melatonina
	Comparación	Placebo	Placebo
	Medida de resultados	Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) and Actigraphic Record	Sleep Difficulties Questionnaire (SDQ), Developmental Behaviour Checklist (DBC), General Health Questionnaire (GHQ), Side Effects Questionnaire (SEQ), Sleep Diaries
Tiempo seguimiento	12 semanas	12 semanas	4 semanas
Criterios Dx	DSM-IV-TR, ADI-R y ADOS-G	CIE-10, ADI-R, ADOS	DSM-IV-TR
Criterios inclusión	(i) age 4-10 years; (ii) DSM-IV-TR diagnosis of Autistic Disorder confirmed by the Autistic Diagnostic Interview-revised (ADI-R) (Lord et al., 1994) and the Autism Diagnostic Observation Schedule-generic ADOSG (Lord et al., 2000); (iii) mixed sleep onset and	included in the study if they had sleep disorders involving sleeplessness as described by Stores (2003), covering excessive time establishing sleep (sleep latency), excessive night-waking or reduced total sleep time.	Our definition of sleeping difficulties was: a sleep latency of at least 1 h after desired bedtime or night awakenings that required parental attention. The problem had to be present at least four nights a week during the last 6 months and be causing distress to the child or other family

		<p>maintenance insomnia, defined as a sleep onset latency (SOL) and wake after sleep onset (WASO) >30 min that occurred on 3 or more nights a week, and (iv) absence of other serious neurological, psychiatric or medical conditions.</p>		<p>members. There also had to be a failure of behavioural management techniques.</p>
<p>Criteria exclusión</p>	<p>Children reporting a T-score ± 70 on any of the syndrome scales and three composite scales were not included in this study.</p> <p>Children currently in psychotherapy or receiving other behavioural interventions, as well as families currently in family therapy, were not enrolled.</p>	<p>children previously or currently on melatonin, those currently on psychotropic medication, and those suffering from related developmental or neurological disorders, such as Fragile X syndrome or Rett's syndrome.</p>		
	<p>Edad rango</p>	<p>4 a 10</p>	<p>3 a 16</p>	<p>4 a 16</p>
	<p>Edad promedio</p>	<p>6,6 (DE=0,9)</p>	<p>9 (DE=2,9)</p>	<p>8,6 (DE=3,1)</p>
	<p>N</p>	<p>134</p>	<p>17</p>	<p>7</p>
	<p>n Muj</p>	<p>24</p>	<p>4</p>	<p>1</p>
	<p>n cada grupo</p>	<p>Comb = 35, Mlt = 34, TCC = 33, Plc = 32</p>	<p>MLT = 17, PLC = 17</p>	<p>MLT = 11, PLC = 11</p>
<p>RESULTADOS</p>		<p>Dosis</p> <p>3 mg CR</p>	<p>De 2 a 10 mg/noche según respuesta</p>	<p>5 mg</p>
<p>Resultados</p>	<p>Subjects in all three active groups were more improved than those in the</p>	<p>there was a significant difference between melatonin and placebo for</p>	<p>Melatonin significantly reduced sleep latency, number of night wakings</p>	

		<p>placebo condition at the 12-week assessment ($P > 0.01$). Those in the combination group generally improved more than did those in the melatonin group, followed by the CBT group. Melatonin therapy alone was more effective than CBT alone in improving bedtime resistance, sleep onset delay, night-wakings and sleep duration subscales. CBT alone seemed to be slightly more effective in reducing sleep anxiety subscale. Percentage of children who met a standard sleep criterion of SOL 30 min or less or reduction of SOL by 50% at the 12-week assessment was at 84.62% for the combination group, 39.29% for the MLT group and 10.34% for the CBT group. Placebo 0%. There were significantly more patients in the combination group versus the MLT group ($P < 0.01$) and versus the CBT group ($P < 0.001$) who met this</p>	<p>sleep latency ($t(15) = 3.394$, $p = .004$). There was a reduction in sleep latency whilst on treatment compared to placebo by an average of 46.7 (55.0) min ($p = .004$). There was a significant difference between melatonin and placebo for total sleep ($t(15) = 3.75$, $p = .002$). There was an increase in total sleep by an average of 52.3 (55.1) min whilst on treatment compared to placebo. There were no significant differences in the number of night awakenings ($t(15) = 1.313$, $p = .209$) comparing active treatment to placebo.</p>	<p>and increased the total sleep time</p>
--	--	---	---	---

		<p>criterion, and there were significantly more participants in the MLT group than in the CBT group ($P < 0.01$) that also met the same criterion. Melatonin was well tolerated, and no adverse effects were reported or observed</p>		
<p>CONCLUSIONES</p>		<p>This study demonstrates that adding behavioural intervention to melatonin treatment seems to result in a better treatment response, at least in the short term.</p>	<p>Melatonin significantly improved sleep latency (by an average of 47 min) and total sleep (by an average of 52 min) compared to placebo, but not number of night awakenings. The side effect profile was low and not significantly different between the two arms.</p>	<p>Although the study was small owing to recruitment difficulties, it still provides evidence of effectiveness of melatonin in children with sleep difficulties and ASD, which we predict a larger study would confirm.</p>
<p>JADAD</p>		<p>5</p>	<p>5</p>	<p>3</p>