



## INDICACIÓN FARMACÉUTICA EN INSOMNIO

*Emma Zardain Tamargo*  
Centro de Información de Medicamentos

El **insomnio**<sup>1-7</sup> se define como la dificultad en el inicio (insomnio de conciliación), mantenimiento, duración o calidad del sueño que aparece a pesar de tener tiempo y ocasión adecuada para dormir y que afecta al funcionamiento diurno normal del individuo. Si persiste durante al menos tres meses y con una frecuencia de por lo menos 3 veces por semana se considera insomnio crónico y si es de menos duración, insomnio agudo, ocasional o de corta duración. El insomnio ocasional es un trastorno muy frecuente, que puede afectar al 30-50% de la población de países industrializados. El insomnio puede ser primario o secundario (el más frecuente) asociado a varias alteraciones psiquiátricas y médicas: depresión, ansiedad, parkinson, demencia, dolor... A su vez, el déficit de sueño aparece como un factor de riesgo para la hipertensión, obesidad, diabetes, depresión e ictus.

### ENTREVISTA AL PACIENTE Y EVALUACIÓN DE LOS SÍNTOMAS/SIGNOS<sup>1-7</sup>

El insomnio de corta duración o insomnio de ajuste es el único susceptible de tratamiento por el farmacéutico. Se debe a causas ambientales (luz, temperatura o ruido excesivos ...), cambios de horario, estrés (cambios en el trabajo, exámenes, duelo, etc). Es pasajero y se resuelve cuando el desencadenante desaparece o el paciente se adapta al mismo.

Para responder a una consulta de indicación farmacéutica de un paciente que solicita tratamiento porque duerme mal, hay que obtener la información suficiente para identificar o descartar señales de alarma o que requieren derivar al médico. Además, considerar la edad del paciente, si se trata de una embarazada o madre lactante y su situación clínica.

- Desde cuando tiene problemas de sueño? ¿ha usado algo para tratarlos? ¿cómo le ha ido?
- ¿Se asocia con desencadenantes conocidos: viajes, cambios de horario laboral, etc?
- ¿Tiene síntomas que pueden indicar otros trastornos del sueño (apnea del sueño, síndrome de piernas inquietas...)?
- ¿Tiene otras enfermedades?
- ¿Está embarazada o dando el pecho?
- ¿Toma algún medicamento, preparado de plantas o complemento alimenticio?

### MEDICAMENTOS QUE PUEDEN PRODUCIR INSOMNIO<sup>2,7-8</sup>

Muchos medicamentos pueden interferir el sueño directa o indirectamente (por causar nocturia, tos, mialgias...):

- Antidepresivos (inhibidores de la recaptación de la serotonina –ISRS- ej fluoxetina)
- Alfa bloqueantes periféricos (doxazosina, prazosina, terazosina, silodosina....), y centrales

(clonidina, moxonidina...).

- Beta bloqueantes
- Corticoides
- Diuréticos (pueden causar nocturia)
- IECA (pueden causar tos)
- Simpaticomiméticos (metilfenidato, descongestionantes)
- Plantas medicinales con cafeína (café, mate, guaraná..),

La situación puede paliarse modificando la posología o buscando alternativas terapéuticas.

La interrupción del tratamiento con hipnótico-sedantes (benzodiazepinas, zopiclona, zolpidem..) barbitúricos, antidepresivos, opioides, entre otros, puede provocar insomnio de rebote.

### CRITERIOS DE DERIVACIÓN AL MÉDICO

- *Niños menores de 12 años:* El insomnio en niños debe ser evaluado por un pediatra<sup>9</sup>. Además, los medicamentos sin receta para el insomnio están contraindicados en niños pequeños.
- *Embarazadas y madres lactantes*<sup>10</sup>. El insomnio es muy frecuente en embarazo, especialmente en el tercer trimestre, debido a la incomodidad por el aumento de tamaño del abdomen o a otros trastornos asociados (nocturia, acidez, dolor de espalda, ansiedad..). En general, los medicamentos sin receta para el insomnio están contraindicados en embarazo y durante la lactancia.
- *Pacientes tratados con medicamentos de prescripción que pueden provocar insomnio:* Deben acudir al médico para evaluación y revisión del tratamiento.
- *Pacientes con patologías del sueño o que pueden alterarlo:* síndrome de piernas inquietas, apnea obstructiva del sueño (los signos de alerta son roncar intensa y frecuentemente y con periodos sin respiración, sueño no reparador y somnolencia diurna), enfermedades neuropsiquiátricas (depresión, ansiedad, abuso de alcohol y otras sustancias, párkinson, alzhéimer..) enfermedad cardiovascular (insuficiencia cardíaca, diabetes..), síndromes dolorosos (artritis, migraña, fibromialgia..), asma, EPOC....
- *Pacientes con insomnio crónico* o con señales de alerta que pueden indicar una enfermedad que necesita diagnóstico: Los pacientes con trastornos persistentes del sueño deben consultar a su médico.

- *Pacientes con contraindicaciones para los medicamentos sin receta* indicados en el insomnio o que desarrollan efectos adversos a los mismos.
- Pacientes en que el trastorno persiste o empeora a pesar del tratamiento.

### TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO<sup>2,11</sup>. HIGIENE DEL SUEÑO

La higiene del sueño abarca acciones para facilitar un sueño satisfactorio. Por sí misma no se considera eficaz pero es un adjunto útil a la psicoterapia o el tratamiento farmacológico y debe recomendarse a todos los pacientes con problemas de sueño.

- El entorno debe favorecer el sueño: lugar habitual, cama confortable, temperatura ambiente adecuada (ni demasiado calor ni frío), habitación en semioscuridad y silencio (sin estímulos).
- Hay que promover rutinas para acostarse, irse a la cama solo cuando se esté cansado. No hacer siestas prolongadas o tardías, hacer ejercicio regular y exposición diaria a la luz solar. Un baño templado o un vaso de leche pueden facilitar el sueño. Recordar a los ancianos que 5-6h de sueño nocturno es normal cuando se envejece.
- No trabajar o comer en la cama, utilizarla solo para dormir o para la actividad sexual. No permanecer despierto mucho tiempo en la cama, levantarse y hacer alguna actividad relajante (oir música, leer..) en otra habitación.
- Evitar actividades excitantes antes de irse a dormir, no hacer ejercicio intenso menos de 3h antes, limitar la exposición a pantallas<sup>2</sup> (móvil, ordenador...) menos de 2h antes.
- Evitar cenas copiosas, no tomar bebidas con cafeína menos de 4h antes de irse a dormir. Fumar o beber alcohol puede afectar al sueño, el alcohol antes de dormir puede provocar despertares cuando desaparece su efecto.

### MEDICAMENTOS SIN RECETA PARA EL INSOMNIO

Los medicamentos sin receta sólo están indicados para el tratamiento del insomnio ocasional en adultos o mayores de 12 años, según el caso.

- *Antihistamínicos de primera generación (sedantes): Doxilamina* (Dormidina, Dormikern, Dormirel, Doxidina, Normodorm, Soñodor doxilamina..); difenhidramina (Soñodor difenhi-

dramina).

- *Medicamentos a base de plantas:* Muchas plantas medicinales se han empleado como sedantes para favorecer el sueño, las más frecuentes incluidas en medicamentos comercializados como hipnóticos, solas o en combinación, son **valeriana, lúpulo, pasiflora, amapola de california**, entre otras. Están comercializadas en medicamentos sin receta o medicamentos tradicionales a base de plantas (MTP).

### ANTIISTAMÍNICOS SEDANTES: DIFENHIDRAMINA Y DOXILAMINA<sup>12-15</sup>

Indicación: Tratamiento sintomático del insomnio ocasional en mayores de 18 años.

Posología. *Doxilamina:* 12,5 mg/día hasta máximo 25 mg/día, 20-30 min antes de acostarse. Si aparece somnolencia diurna, reducir la dosis a 12,5 mg o adelantar la toma para dejar al menos 8 horas hasta el despertar. *Difenhidramina:* 50 mg/día 20-30 min antes de acostarse. Si aparece somnolencia diurna, reducir la dosis a la mitad.

El tratamiento debe durar lo menos posible (máximo una semana). Para reducir la tolerancia a los efectos sedantes, se ha propuesto administrarlos a la mínima dosis 2-3 días, valorar efectividad, dejar un día y reanudar la toma a la mínima dosis o superior si es necesario.

Efectos adversos: Generalmente leves y pasajeros, más frecuentes en los primeros días de tratamiento. Los más comunes, somnolencia y efectos anticolinérgicos: boca seca, estreñimiento, visión borrosa, retención urinaria, secreción bronquial aumentada y vértigo. Raramente temblor, erupción cutánea, fotosensibilidad (difenhidramina). Los efectos anticolinérgicos limitan su empleo en ancianos que tienen más riesgo de presentarlos, entre otros alteraciones cognitivas, confusión, hiperexcitación.

Interacciones: Alcohol y otros depresores del SNC pueden aumentar el efecto de manera impredecible, p. ej. barbitúricos, hipnóticos, sedantes, ansiolíticos, opioides, antipsicóticos, procarbazona. Los efectos anticolinérgicos pueden aumentar con otros anticolinérgicos (antidepresivos, antiparkinsonianos, IMAO, neurolépticos, o antiespasmódicos atropínicos, disopiramida). Evitar usar con medicamentos que prolonguen el intervalo QT (ej. an-

tiarrítmicos, algunos antibióticos - antimaláricos - antihistamínicos - antihiperlipidémicos o neurolépticos). No usar con inhibidores del citocromo P-450 (p. ej. antifúngicos azólicos o macrólidos), o que causen hipopotasemia o hipomagnesemia u otras alteraciones electrolíticas (p. ej. ciertos diuréticos).

Interacciones con pruebas diagnósticas: Pueden interferir con las pruebas cutáneas de alergia que usan alérgenos. Se recomienda suspender el tratamiento al menos tres días antes de iniciar dichas pruebas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a antihistamínicos o excipientes del preparado. *Niños:* No está autorizado su uso sin receta en menores de 18 años. *Embarazo y lactancia:* el uso sin receta de antihistamínicos para el insomnio está contraindicado.

*Difenhidramina* está contraindicada en asma, glaucoma de ángulo estrecho, enfisema pulmonar, dificultad para respirar, prostatismo.

Precauciones: Difenhidramina y doxilamina deben usarse con precaución en pacientes con la función hepática disminuida (más riesgo de efectos adversos por metabolización reducida y prolongación del efecto).

La *doxilamina* debe usarse con precaución en pacientes con función renal reducida, epilepsia, prolongación del intervalo QT (no observado con doxilamina pero sí con otros antihistamínicos), hipopotasemia u otras alteraciones electrolíticas, cardiopatía, hipertensión, asma, bronquitis crónica y enfisema, glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria, hipertrofia prostática, úlcera péptica, obstrucción piloroduodenal, obstrucción del cuello vesical.

Los ancianos son más sensibles al efecto anticolinérgico y es más probable que sufran mareos, sedación, confusión e hipotensión, así como hiperexcitación, sequedad de boca y retención urinaria. También podrían agravarse la deshidratación y el golpe de calor por la reducción de la sudoración. Los anticolinérgicos son fármacos a evitar en este grupo de población<sup>14-15</sup>.

Precaución si hay que conducir o manejar maquinaria peligrosa. Evitar la *duplicidad* en pacientes tratados con medicamentos para la alergia o res-

friado que pueden contener antihistamínicos.

#### PLANTAS MEDICINALES<sup>16-18</sup>

##### Valeriana (*Valeriana officinalis*)<sup>12,19</sup>

Se emplea la raíz de valeriana como sedante e hipnótico, sola o asociada con otras plantas medicinales (lúpulo, pasiflora...). Los preparados de valeriana están indicados para el alivio de la tensión nerviosa leve y los trastornos del sueño. Algunos estudios muestran que disminuye el tiempo de latencia para el sueño y mejora la calidad del mismo. Aunque la evidencia es insuficiente, su uso tradicional avala el empleo en el insomnio ocasional.

**Posología:** Seguir las instrucciones del prospecto que acompaña al medicamento. Para trastornos del sueño se usa una dosis única 30-60min antes de dormir con una dosis anterior durante la tarde si es necesario. No utilizar más de 2 semanas seguidas, sin control médico.

**Efectos adversos.** Cefalea, molestias gastrointestinales (náuseas, calambres, dolor...). En uso crónico puede provocar además excitabilidad, insomnio. A dosis muy altas, bradicardia, arritmias y disminución de la motilidad intestinal.

**Interacciones:** Puede aumentar los efectos de otros depresores del SNC, no asociar sin valoración médica. No tomar con bebidas alcohólicas.

**Contraindicaciones y precauciones:** contraindicado en hipersensibilidad al preparado. No debe usarse en menores de 12 años, embarazadas y madres lactantes, a falta de datos suficientes de seguridad. Si los síntomas persisten o empeoran después de 2 semanas de uso continuo, consultar al médico. Puede producir somnolencia: precaución si se conduce o maneja maquinaria peligrosa.

**Medicamentos:** Valeriana Arkopharma, Korott; Normoval, Valeril, Valdispert. En asociación: Dormidina Valeriana-Lúpulo, Sedonat, Valdispert complex.

##### Pasiflora (*Passiflora incarnata L*)<sup>12,20</sup>

Se utilizan tradicionalmente las partes aéreas, en polvo o como extractos líquido y seco, para síntomas moderados de estrés mental y para favorecer el sueño.

**Posología.** Según la preparación usada, seguir las recomendaciones de cada preparado.

**Efectos adversos.** Aunque se han reportado efectos adversos (hipersensibilidad, urticaria, alergia cutánea, náuseas, taquicardia) no ha podido establecerse la causalidad y no ha habido notificaciones de efectos adversos de los productos registrados en la UE.

**Interacciones:** Aunque no hay datos clínicos de interacciones de la pasiflora como ingrediente activo único con medicamentos sedantes como las benzodiacepinas, no se recomienda su uso conjunto.

**Contraindicaciones y precauciones:** No se recomienda en menores de 12 años. A falta de datos clínicos de seguridad, tampoco se recomienda en embarazadas o madres lactantes. Si los síntomas se mantienen más de 2 semanas, consultar al médico. Teóricamente puede producir somnolencia: precaución si se conduce o maneja maquinaria peligrosa.

**Medicamentos:** Sedistress, Pasang, Pasiflora Arkopharma. En asociación: Passiflorine, Sedonat.

##### Amapola de california (*Eschscholzia californica Cham*)<sup>12,21</sup>

Se emplean las partes aéreas, los medicamentos a base de plantas con amapola de California se presentan normalmente en formas sólidas orales. Con la experiencia del uso tradicional, se emplean para el alivio de síntomas leves de tensión nerviosa y para ayudar a conciliar el sueño.

**Posología:** Depende de la preparación usada. Se recomienda una dosis con la cena y otra 30-60 min antes de dormir. Consultar recomendaciones del prospecto.

No se han notificado *interacciones* ni *efectos adversos*.

**Contraindicaciones y precauciones.** Contraindicada en hipersensibilidad al preparado. Solo debe utilizarse en adultos. Si los síntomas persisten después de 2 semanas de tratamiento, consultar a un médico o profesional sanitario. A falta de información clínica sobre su seguridad en el *embarazo* o *lactancia*, no se recomienda su administración. Precaución si hay que conducir o manejar maquinaria peligrosa.

**Medicamentos:** Amapola de California Arkopharma.

#### OTROS: MELATONINA<sup>2,12,22-27</sup>

La melatonina es una hormona, producida por la glándula pineal. Relacionada estructuralmente con la serotonina, interviene entre otros muchos procesos fisiológicos, en la regulación de los patrones de sueño. Está comercializada como medicamento de prescripción (Circadin® 2mg, comprimidos de liberación prolongada) para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario en mayores de 55 años.

Uso en insomnio: La evidencia disponible avala el uso de la melatonina para reducir la latencia para el sueño en el insomnio primario y para regular los patrones de sueño-vigilia en pacientes ciegos, entre otros trastornos.

Se encuentra sola o en asociación en multitud de preparados, registrados en su mayoría como complemento alimenticio, en España con un límite legal máximo de concentración de 2 mg. Los complementos alimenticios con 1 mg de melatonina por porción cuantificada pueden utilizar la declaración "la melatonina contribuye a disminuir el tiempo necesario para conciliar el sueño" informando al consumidor de que el efecto beneficioso se obtiene con una ingesta de 1 mg de melatonina poco antes de irse a dormir. Los preparados que contengan un mínimo de 0,5 mg de melatonina por porción cuantificada pueden usar la declaración: "La melatonina contribuye a aliviar la sensación subjetiva de desfase horario (*jet lag*)". Para que un producto incluya esta declaración, debe informar al consumidor de que el efecto beneficioso se obtiene con una ingesta mínima de 0,5 mg, que debe tomarse poco antes de acostarse el primer día de viaje y unos cuantos días después de la llegada a destino.

La reglamentación sobre complementos alimenticios es menos exigente que la de los medicamentos, puede haber gran variación de pureza y contenido de melatonina entre los distintos preparados con esta calificación. En algunos países se han hecho estudios sobre preparados comercializados con melatonina, poniendo de manifiesto esta variabilidad y sus posibles implicaciones para el consumidor<sup>24</sup>.

**Posología:** Seguir las instrucciones del preparado. La melatonina se absorbe rápidamente y con una vida media de eliminación muy corta (40-60 min). Si no hay respuesta en una semana interrumpir la administración.

La melatonina es bien tolerada, en general. Los

*efectos adversos* citados son cefalea, mareo, náuseas, somnolencia.

**Interacciones:** No administrar con alcohol y otros hipnóticos y sedantes. La ficha técnica de Circadin® señala interacción con tioridazina e imipramina y advierte que los inhibidores del CYP1A2 pueden interferir el metabolismo de melatonina: no asociar con fluvoxamina y precaución con psoraleno, cimetidina, quinolonas y estrógenos de sustitución o anticonceptivos.

**Contraindicaciones y precauciones.** Hay datos contradictorios del efecto en epilepsia: no administrar a estos pacientes. En el Circadin® se recoge la contraindicación en enfermedades autoinmunes. También recomienda precaución en pacientes con trastornos renales y no usar en alteraciones hepáticas.

En uso sin prescripción no debe administrarse a *niños*. No hay datos clínicos sobre su uso en *embarazo*. En animales pasa al feto y se excreta en leche por lo que no debe administrarse a embarazadas y tampoco se recomienda a *madres lactantes*.

**Preparados comerciales:** Si se recomienda melatonina para mejorar el sueño, deben elegirse preparados de fabricantes reconocidos, respetando escrupulosamente las limitaciones legales de comercialización y publicidad.

#### CONCLUSION

- Sólo el insomnio ocasional de corta duración en mayores de 12 años es susceptible de tratamiento por el farmacéutico.
- Los medicamentos sin receta para el insomnio no están recomendados en embarazadas y madres lactantes.
- Los antihistamínicos comercializados con esta indicación no son recomendables en ancianos, debido a su efecto anticolinérgico.
- La melatonina puede ser una opción adecuada en el insomnio de conciliación o por jet lag en adultos y mayores de 65 años.
- Las plantas medicinales (valeriana, lúpulo, pasiflora, amapola de california...) pueden ser útiles en diversos tipos de insomnio agudo en pacientes que no tengan contraindicaciones específicas.
- Los medicamentos sin receta para el insomnio no deben usarse más de 1-2 semanas, si persiste o empeora hay que remitir al médico.

## Bibliografía

- Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. Clinical guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2016;165:125–133. <http://annals.org/aim/article/2518955/>. Acceso 14-V-2019.
- Kaiser Permanente. Insomnia guideline. Last guideline approval: January 2019. En: <https://wa.kaiserpermanente.org/static/pdf/public/guidelines/insomnia.pdf>. Acceso 14-V-2019.
- Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(2):307–349. En: [https://aasm.org/resources/pdf/pharmacologic\\_treatment\\_of\\_insomnia.pdf](https://aasm.org/resources/pdf/pharmacologic_treatment_of_insomnia.pdf). Acceso 10-V-2019.
- Toward Optimized Practice (TOP) Alberta. Assessment to management of adult insomnia. Clinical practice guideline. En [http://www.topalbertadoctors.org/download/1921/AdultInsomniaSummary.pdf?\\_20190718064133](http://www.topalbertadoctors.org/download/1921/AdultInsomniaSummary.pdf?_20190718064133) Acceso 10-V-2019.
- Jasvinder Chawla J. Insomnia Questions & Answers. Updated: Sep 11, 2018. En: <https://emedicine.medscape.com/article/1187829-questions-and-answers>. Acceso 14-V-2019.
- Lie JD, Tu KN, Shen DD, Wong BM. Pharmacological treatment of insomnia. *Pharmacy&Pharmacotherapy.* 2015; 40(11): 759-768. En: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4634348/>. Acceso 10-V-2019.
- Martínez Hernández J, Lozano Olivares J, Romero Santo-Tomás O (coordinadores). Pautas de actuación y seguimiento (PAS): Insomnio. Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial (FFOMC); Madrid 2016. En: <http://www.ses.org.es/docs/guia-de-insomnio-2016.pdf>. Acceso 10-V-2019.
- Malangu N. Drugs inducing insomnia as an adverse effect. En: [http://cdn.intechopen.com/pdfs/32270/InTech-Drugs\\_inducing\\_insomnia\\_as\\_an\\_adverse\\_effect.pdf](http://cdn.intechopen.com/pdfs/32270/InTech-Drugs_inducing_insomnia_as_an_adverse_effect.pdf) Acceso 14-V-2019.
- Pin Arboledas G, Soto Insuga V, Jurado Luque MJ, Fernández Gomariz C, Hidalgo Vicario I, Lluch Roselló A, Rodríguez Hernández PJ, Madrid JA. Insomnio en niños y adolescentes. Documento de consenso. *An Pediatr (Barc).* 2017;86(3):165.e1-165.e11. En: [https://www.aepap.org/sites/default/files/consenso\\_espanol\\_insomnio\\_2017.pdf](https://www.aepap.org/sites/default/files/consenso_espanol_insomnio_2017.pdf). Acceso 14-V-2019.
- Pregnant women and poor sleep: medication is rarely the right solution. *Prescrire's Spotlight.* October 2018. En: <https://english.prescrire.org/en/81/168/55314/0/NewsDetails.aspx?page=1> Acceso 14-V-2019.
- Brasure M, Fuchs E, MacDonald R, et al. Psychological and behavioral interventions for managing insomnia disorder: an evidence report for a clinical practice guideline by the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2016;165:113–124. <http://annals.org/aim/article/2519966> Acceso 14-V-2019.
- AEMPS CIMA. Buscador avanzado. Fichas técnicas: Soñodor, Dormidina doxilamina, Dormidina valeriana-lúpulo, Soñodor Difenhidramina, Valdispert, Circadin. etc. En: <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>. Acceso 14-V-2019.
- Manejo del insomnio en el paciente anciano. *BIT.* 2017; 28(1):1-7. En: <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/boletn-de-informacion-terapeutica-bit/>. Acceso 14-V-2019.
- The 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019; 00:1–21.
- Anticholinergic drugs. *PrescQIPP Bulletin.* 2016 (140). En: <https://www.prescqipp.info/our-resources/bulletins/bulletin-140-anticholinergic-drugs/>. Acceso 14-V-2019.
- Tratamiento fitoterapéutico del insomnio. <https://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Paginas/articulo02.aspx>. Acceso 14-V-2019.
- Sarris J, Panossian A, Schweitzer I, Stough C, Scholey A. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: A review of psychopharmacology and clinical evidence. *European Neuropsychopharmacology.* 2011;21(12):841–860.
- WHO monographs on selected medicinal plants. E: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js2200e/>. Acceso 14-V-2019.
- 02 February 2016. EMA/HMPC/150848/2015, Corr.1. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on Valeriana officinalis L., radix. En: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-valeriana-officinalis-l-radix\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-valeriana-officinalis-l-radix_en.pdf) Acceso 14-V-2019.
- EMA/HMPC/669738/2013. Committee for Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on Passiflora incarnata L., herba. En: [https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-report/final-assessment-report-passiflora-incarnata-l-herba\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-report/final-assessment-report-passiflora-incarnata-l-herba_en.pdf). Acceso 10-V-2019.
- Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). 2015, European Union herbal monograph on Eschscholzia californica Cham., herba. En [https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-eschscholzia-californica-cham-herba\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-eschscholzia-californica-cham-herba_en.pdf) Acceso 10-V-2019
- Pin Arboledas G, Merino Andreu M, de la Calle Cabrera T, Hidalgo Vicario MI, Rodríguez Hernández PJ et al. Consenso sobre el uso de melatonina en niños y adolescentes con dificultades para iniciar el sueño. *J An Pedi.* 2014; 81(5):328.e1-328.e9. En <https://www.analesdepediatria.org/es-consenso-sobre-el-uso-melatonina-articulo-S1695403314001593>. Acceso 10-V-2019.
- La melatonina exógena en los trastornos del sueño: eficacia y seguridad. En: [http://aquas.gencat.cat/es/detall/article/melatonina\\_trastorns\\_son](http://aquas.gencat.cat/es/detall/article/melatonina_trastorns_son). Acceso 10-V-2019.
- Grigg-Damberger MM, Ianakieva D. Poor quality control of over-the-counter melatonin: what they say is often not what you get. *J Clin Sleep Med.* 2017; 13(2): 163–165. En: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5263069/>. Acceso 14-V-2019
- Agencia Española de Consumo Seguridad Alimentaria y Nutrición. Actualización condiciones de uso de melatonina en complementos alimenticios. 04 julio 2013. En: [http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/noticias\\_y\\_actualizaciones/noticias/2013/melatonina.htm](http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/noticias_y_actualizaciones/noticias/2013/melatonina.htm). Acceso 14-V-2019.
- Declaraciones de propiedades saludables distintas de las de reducción de riesgo de enfermedad y al desarrollo y la salud de los niños (Artículo 13) autorizadas en el Reglamento (UE) N° 432/2012. Melatonina, pag 26. En: [http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad\\_alimentaria/gestion\\_riesgos/Tabla\\_declaraciones\\_autorizadas\\_art13.pdf](http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/gestion_riesgos/Tabla_declaraciones_autorizadas_art13.pdf). Acceso 14-V-2019.
- AFEPADI. Melatonina en Complementos Alimenticios. En: <http://www.afepadi.org/index.php/component/k2/item/123-melatonina-en-complementos-alimenticios>. Acceso 14-V-2019