



Alcances y limitaciones de la melatonina en los trastornos del sueño

Dres. Angel Leal, Alex Edelman, Noelia Speranza

El sueño es importante para tener un buen estado de salud. No dormir lo suficiente o tener una mala calidad de sueño de manera constante aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares, cáncer, patologías digestivas y otras condiciones médicas. Además, durante el sueño, el cuerpo produce hormonas que contribuyen al crecimiento, la reparación celular y mantener la inmunidad ^{1,2}.

Los seres humanos normalmente mantienen un adecuado ciclo sueño vigilia debido a un ciclo circadiano estrictamente regulado. Diversos neurotransmisores y neurohormonas regulan la propensión a dormir, en particular adenosina, serotonina y melatonina ³.

En relación a los trastornos del sueño, son un grupo de entidades clínicas muy frecuentes y heterogéneas, ya sea como una entidad médica independiente o vinculada a otras enfermedades donde el tratamiento presenta una serie de desafíos debido a la complejidad de interacciones que ocurren en el sistema nervioso, el origen multifactorial y que no existen tratamientos totalmente efectivos o inocuos ^{4,5} donde el ejemplo claro son las benzodiazepinas.

A pesar de esto, la medicina del sueño es un campo relativamente reciente que ha experimentado avances significativos en las últimas cuatro décadas en términos de diagnóstico y tratamiento ⁵. Se ha intentado ofrecer nuevos fármacos con mejor perfil de efectividad y seguridad a largo plazo especialmente para aquellos problemas de insomnio de inicio o mantenimiento. En vista del posicionamiento del uso de melatonina recientemente, se realizó una revisión del mismo en población adulta.

Melatonina (código ATC: N05CH01), químicamente N-acetil-5-hidroxitriptamina, es una hormona natural producida por la glándula pineal, relacionada estructuralmente con la serotonina.

Se cree que la actividad de melatonina en los receptores MT1 y MT2 contribuye a sus propiedades estimulantes del sueño, ya que dichos receptores intervienen en la regulación del ritmo circadiano que pueden estar afectados por la disminución de producción endógena de melatonina a lo largo de la vida ⁴. Su producción y la regulación del ritmo circadiano no se desarrollan en los bebés hasta alrededor de los 3 meses por lo que estos la perciben a través de la lactancia materna. Los niveles desde la infancia aumentan, se estabilizan en la pubertad y luego disminuye lentamente entre los 30 a 50 años estabilizándose en aproximadamente 30 pg/mL/día lo que podría implicar su necesidad de suplementación dietética en poblaciones específicas ⁶.

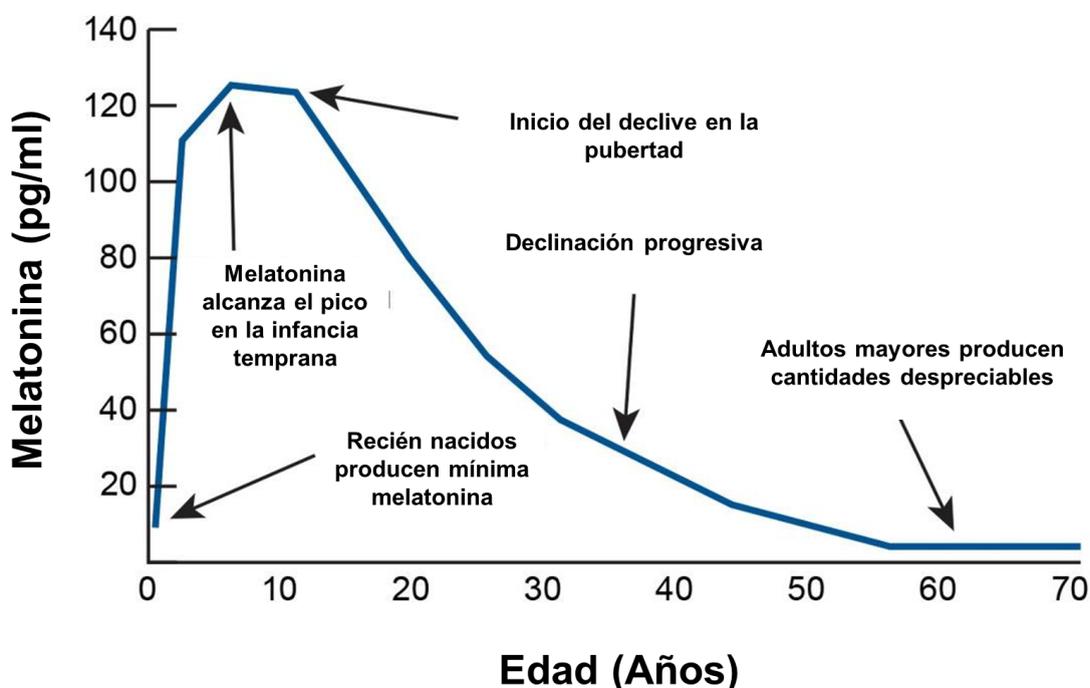


Figura 1. Disminución relacionada con la edad de la melatonina en los seres humanos. Modificada por Grivas, T.B.; Savvidou, O.D. Melatonin the "light of night" in human biology and adolescent idiopathic scoliosis. Scoliosis 2007. ⁶

La absorción de melatonina exógena por vía oral es completa en adultos y puede disminuir hasta en un 50% en los ancianos. Los alimentos afectan la velocidad de absorción y a C^{max} después de la administración oral. Su cinética es lineal en un intervalo de 2 - 8 mg. La biodisponibilidad es de 15% y el T^{max} se alcanza en 3 horas en estado postprandial. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* es aproximadamente de 60% y se une principalmente a la albúmina, glucoproteína ácida $\alpha 1$ y lipoproteínas de alta densidad ⁴.

Las isoenzimas CYP1A1, CYP1A2 y posiblemente CYP2C19 del sistema del citocromo P450 participan en su metabolismo de primer paso (85%) siendo 6-sulfatoxi-melatonina (6-S-MT) el metabolito principal que es inactivo. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de 3,5 - 4 horas y es predominantemente renal ⁴.

No está incluido en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) y su venta es con control médico recomendado. En Uruguay se cuenta con presentaciones para vía oral de 3, 5 y 10 miligramos; y en suplementos alimenticios a dosis de 1.8 miligramos ¹⁰⁻¹². Se recomienda tomar 1 - 2 horas antes de la hora estimada de sueño.

Sus indicaciones clínicas, según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ⁴; y la European Medicines Agency (EMA) son las siguientes ¹³:



- Tratamiento del insomnio en niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad con trastorno del espectro autista (TEA) y/o síndrome de Smith-Magenis, en los que las medidas de higiene del sueño han sido insuficientes.
- Tratamiento a corto plazo del desfase horario (jet lag) en adultos.
- Como monoterapia para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario caracterizado por un sueño de mala calidad en pacientes de 55 años o mayores.

En Estados Unidos no se encuentra regulado por la Food and Drugs Administration (FDA), sin embargo, se encuentra disponible para venta como suplemento dietario ¹⁴.

Existen datos de revisiones sistemáticas donde melatonina mejora el tiempo total de sueño, pero no tiene efecto significativo sobre la latencia de inicio⁷. Respecto a las pautas posológicas, no hay consenso de cuanto es la dosis ideal. Se plantea que a dosis a partir de 0.5 miligramos por 4 semanas resultó favorable para una conciliación de sueño más temprano y en mejoría de la eficiencia del sueño durante el primer tercio de la noche, estos beneficios se evidenciaron a partir de la primera semana de tratamiento ². A dosis más altas (5 miligramos), en un estudio clínico randomizado se demostró que en adultos mayores sin problemas severos del sueño (Apnea obstructiva del sueño, parasomnias, narcolepsia, síndrome de piernas inquietas y otros) mejoró la eficacia del sueño durante el día y la noche, principalmente aumentando la duración de la etapa 2 del sueño no REM y disminuyendo los despertar precoces ⁸. No se hallan datos de beneficios claros a dosis iguales o superiores a 10 mg/día.

A dosis terapéuticas no presentan interacciones relevantes, salvo aquellos casos donde presente comedición de inhibidores e inductores citocromales ⁴.

No se ha estudiado su efecto en pacientes con enfermedad renal crónica por lo que debe hacerse con precaución y en caso de insuficiencia hepática, no hay experiencia de uso pero datos publicados muestran un notable aumento de la concentración plasmática en las horas diurnas debido al menor aclaramiento por lo que no se recomienda en estos casos ⁴.

En cuanto a su seguridad en etapa preconcepcional, a dosis altas puede inhibir la ovulación por lo que no se recomienda ⁷ y dada la escasez de ensayos clínicos del uso de melatonina en embarazo y lactancia, no se puede establecer conclusiones de seguridad con la evidencia actual, sin embargo, existen revisiones que informan no problemas mayores en cuanto a reacciones adversas. Las dudas sobre el uso de melatonina y embarazo surgen de estudios de animales que presentaron bajo peso al nacer, alteración en el desarrollo del ritmo circadiano y mortalidad ⁸.

Por lo general, melatonina es bien tolerado y sus reacciones adversas son poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Tomando en consideración su perfil de seguridad favorable, se podría considerar su rol potencial en facilitar la discontinuación de otros tratamientos para el insomnio como las benzodiazepinas ²

Entre las reacciones adversas más frecuentes, se destacan en la tabla 1 ⁴:



Tabla 1. Reacciones adversas y su frecuencia de melatonina.

Frecuencia	Reacción adversa
Frecuentes (>1/100 a <1/10)	Cefalea, somnolencia.
Poco frecuente (>1/1000 a <1/100)	Irritabilidad, nerviosismo, inquietud, sueños anormales, ansiedad, mareo, hipertensión, dolor abdominal, dispepsia, ulceración oral, xerostomía, náuseas, prurito, erupción, piel seca, glucosuria, proteinuria, dolor torácico y aumento de peso.
Raras (1/10000 a <1/1000)	Leucopenia, trombocitopenia, hipertrigliceridemia, alteración del estado de ánimo, comportamiento agresivo, desorientación, aumento de la libido, síncope, deterioro de la memoria, parestesia, síndrome de piernas inquietas, lagrimeo aumentado, visión borrosa, palpitaciones, alt. electrolíticas, sofocos, vómitos, flatulencias, hipersecreción salival, halitosis, gastritis, trastornos de las uñas, gastritis, poliuria, hematuria, priapismo, prostatitis y sed.
Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad, hiperglucemia, edema de lengua, mucosa oral inflamada, galactorrea.

Se desconoce si la suplementación de melatonina incide en el mecanismo de retroalimentación clásico. No se ha demostrado que se desarrolle tolerancia o dependencia, ni atrofia de la glándula pineal ³.

Aún no se ha establecido clínicamente una dosis letal para melatonina¹ aunque se han notificado diversos casos de sobredosis tras la comercialización donde la somnolencia es el signo clave. Se prevé que el aclaramiento del principio activo se produzca en las 12 horas siguientes a su ingesta y no se precisa tratamiento especial ⁴. Por otro lado, se ha estudiado la relación de suicidio e intento de autoeliminación (IAE). No se pudo establecer una relación directa dado que la mayoría de los casos padecían concomitante otros trastornos mentales ⁹.

En suma

Aún es escasa la evidencia sobre si melatonina exhibe una eficacia equiparable en comparación con fármacos de uso habitual para los trastornos del sueño, tampoco hay evidencia suficiente como tratamiento coadyuvante en todos los trastornos del sueño, sólo destacaría su uso en el insomnio primario de inicio y mantenimiento. Tampoco hay diferencias claras entre la indicación de dosis de 0.5 miligramos o mayores. Es relevante mencionar que la melatonina no está sujeta a prescripción médica, lo que implica que su monitorización y reporte de reacciones adversas sean menos rigurosas. Es necesario profundizar en la exploración de la fisiología de la melatonina en diversos grupos demográficos y el rango posológico ideal para dilucidar si ello influiría en el abordaje de enfermedades específicas.



Referencias

1. Información general. Sueño saludable. Link: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/public/sleep/Healthy_Sleep_At-A-Glance_SP_ANISH_Final.pdf
2. Sletten TL *et al.* Efficacy of melatonin with behavioural sleep-wake scheduling for delayed sleep-wake phase disorder: A double-blind, randomised clinical trial. *PLoS Med.* 2018 Jun 18;15(6):e1002587.
3. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients.* 2021 Sep 30;13(10):3480.
4. Ficha técnica, melatonina 2 mg. Link: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/84967/FT_84967.pdf
5. Gállego Pérez-Larraya J., Toledo J.B., Urrestarazu E., Iriarte J. Clasificación de los trastornos del sueño. *Anales Sis San Navarra.* 2007; 30(Suppl 1):19-36.
6. Grivas TB, Savvidou OD. Melatonin the "light of night" in human biology and adolescent idiopathic scoliosis. *Scoliosis.* 2007 Apr 4;2:6.
7. Drugbank, melatonina. Link: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01065>
8. Vine T, Brown GM, Frey BN. Melatonin use during pregnancy and lactation: a scoping review of human studies. *Braz J Psychiatry.* 2022;44:342-348. <http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2021-2156>
9. Høier NK *et al.* Associations between treatment with melatonin and suicidal behavior: a nationwide cohort study. *J Clin Sleep Med.* 2022 Oct 1;18(10):2451-2458.
10. Formulario terapéutico de medicamentos. Ministerio de Salud Pública. Uruguay. Link: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/formulario-terapeutico-medicamentos>
11. Melatonina. Listado de medicamentos. Uruguay. Link: <https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/>
12. Melatonina. Homeopatía Homeovita. Link: http://www.homeovita.com.uy/capsulas_naturales.php?producto=melatonina
13. Melatonina, Agencia europea de medicamentos. Link: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/slenyto-epar-product-information_es.pdf
14. Melatonina, What you need to know. NIH. Link: <https://www.nccih.nih.gov/health/melatonin-what-you-need-to-know>