

resumen

**Objetivo:** sintetizar las evidencias sobre la eficacia y seguridad del uso de melatonina para el tratamiento de los trastornos del sueño en adultos y niños. **Métodos:** se presenta los resultados de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, guías de práctica clínica basadas en la evidencia, ensayo clínicos aleatorizados publicados con posterioridad a las revisiones sistemáticas y guías. La búsqueda bibliográfica se realizó en Pubmed y Trip database (fecha de última búsqueda 14/01/2014). **Resultados y conclusiones:** la melatonina está comercializada como suplemento dietético y como medicamento, este último con la indicación de insomnio en mayores de 55 años. Los ensayos con el medicamento comercializado muestran una eficacia de cuestionable relevancia clínica (8 min de reducción de la latencia del sueño). No hay pruebas de la eficacia de la melatonina en reducir la latencia del sueño en adultos con trastornos del ritmo circadiano. En niños con trastorno por sueño retrasado o con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, los datos son escasos e inconsistentes. En niños con trastornos del desarrollo neurológico ha mostrado una modesta eficacia. No está claro cuál sería la dosis más adecuada.

## Melatonina para los trastornos del sueño

JAVIER GARJÓN PARRA  
Farmacéutico. Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. SNS-0



ACCESO ABIERTO

## Introducción

La melatonina es una hormona producida por la glándula pineal. Al caer la noche, las señales neuronales que conectan la retina y el sistema nervioso central con la glándula producen una liberación de noradrenalina que induce la transformación de la serotonina en melatonina, la cual se secreta a la sangre y al líquido cefalorraquídeo. Al ser muy liposoluble, atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. La mayor parte de la melatonina circulante se metaboliza en el hígado por enzimas del citocromo P450. Se elimina principalmente por orina en forma de metabolitos inactivos.

En humanos se han identificado receptores en la membrana y en el núcleo celular de múltiples tejidos y sistemas en los que la melatonina ejerce diversas acciones, entre ellas, la regulación de los ritmos circadianos<sup>1,2</sup>. El patrón rítmico de secreción de melatonina es importante porque aporta a los organismos información sobre el tiempo que les permite adaptar algunas de sus funciones fisiológicas a las variaciones diarias y estacionales<sup>3</sup>. Otras funciones fisiológicas de la melatonina no son bien conocidas<sup>4</sup>. La melatonina disminuye los niveles de hormonas sexuales (GnRH, LH, FSH)<sup>2</sup>, por lo que se ha sugerido que puede alterar el inicio de la pubertad<sup>5</sup>.

El objetivo de este artículo es sintetizar las evidencias sobre la eficacia y seguridad del uso de melatonina para el tratamiento de los trastornos del sueño en adultos y niños. Se seleccionaron los estudios que valoran la eficacia de melatonina a dosis bien definidas en adultos y niños con insomnio primario o asociado a otros problemas. Los comparadores aceptados fueron placebo o no tratamiento, terapias no farmacológicas e hipnóticos. Se discuten los resultados observados en el tiempo hasta conciliar el sueño, duración de sueño y calidad del sueño.

Como fuentes de información se seleccionaron revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, guías de práctica clínica basadas en la evidencia, ensayos clínicos aleatorizados publicados con posterioridad a las revisiones sistemáticas y las guías. La búsqueda bibliográfica se realizó en Pubmed y Trip database (fecha de última búsqueda 14/01/2014).

## Una extraña regulación de su comercialización

Mientras que el uso de otras hormonas requiere prescripción médica, la regulación de la melatonina es bastante contradictoria. En EE.UU. se considera un suplemento dietético. En Australia, un fármaco que

requiere prescripción médica. En Europa se comercializa de ambas formas.

Por un lado, como suplemento dietético con la declaración de propiedad saludable de reducción de latencia del inicio del sueño. La revisión de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria concluye que, para obtener el efecto, se debe consumir 1 mg de melatonina al acostarse<sup>6</sup>. Hay presentaciones comercializadas con 1,95 mg de melatonina por comprimido.

Por otro lado, hay un medicamento con 2 mg de melatonina de liberación prolongada (Circadin®), con la indicación autorizada de tratamiento en monoterapia, a corto plazo, del insomnio primario caracterizado por un sueño de mala calidad en pacientes mayores de 55 años<sup>7</sup>. Requiere prescripción médica. No está financiado por el Sistema Nacional de Salud.

## Los trastornos del sueño

De forma sencilla se pueden clasificar como **insomnio primario** e **insomnio secundario** que, a su vez puede dividirse en: *trastorno del ritmo circadiano* que incluye el tipo sueño retrasado (en el que ciclo sueño-vigilia está retrasado en relación a las demandas de la sociedad), el tipo jet lag y el originado por cambios de turno de trabajo; e *insomnio debido a enfermedad médica*, relacionado con trastorno mental o inducido por sustancias<sup>8</sup>.

La melatonina se ha estudiado en todos estos tipos de trastornos del sueño, en adultos y en niños.

La variable más empleada en los ensayos clínicos es la latencia del sueño o tiempo desde que el paciente intenta dormirse hasta que lo consigue. Esta puede ser subjetiva, medida mediante registro en el diario del sueño del paciente, u objetiva, medida mediante polisomnografía o actigrafía. También se miden la duración total del sueño y la calidad del mismo medida mediante cuestionarios.

## Insomnio primario

La Guía de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria concluyó que no hay suficiente evidencia para recomendar la utilización de melatonina en el tratamiento del insomnio ni para la interrupción del uso prolongado de benzodiazepinas. Sin embargo, sus conclusiones se basan en revisiones sistemáticas que no incluyen los ensayos más recientes<sup>8</sup>.

### Datos de eficacia del medicamento comercializado

El informe público de evaluación de la EMA (EPAR) sobre la melatonina 2 mg de liberación prolongada, incluye dos ensayos clínicos principales (Neurim VII y IX), aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y un estudio preliminar. Los pacientes incluidos eran mayores de 55 años diagnosticados de insomnio primario. Se excluyó a los que padecían depresión, ansiedad o demencia, así como los que tomaban psicofármacos o benzodiazepinas. Había una fase preinclusión, ciego sencillo con placebo, tras la cual se excluía a los pacientes que respondiesen al placebo. La duración del tratamiento fue de tres semanas.

Se realizó otro ensayo (Neurim VIII) que fue terminado prematuramente por problemas con la inclusión de pacientes, ya que la inspección detectó que el 35% de los incluidos en realidad no padecían insomnio primario. Sólo se utilizaron sus datos para el análisis de seguridad.

El EPAR incluye un metanálisis de los dos estudios principales y uno preliminar, que mide la variable respuesta de importancia clínica en calidad de sueño y en vigilancia matutina, definida como mejoras de al menos 10 mm en las escalas QOS y BFW del Cuestionario de Evaluación del Sueño de Leeds (LSEQ). Como la exclusión previa de pacientes que respondían a placebo podía introducir sesgo, se realizó un análisis incluyendo a pacientes que habían sido excluidos en la fase preinclusión y para los que había datos (tabla 1)<sup>3</sup>.

Posteriormente se publicó un ensayo doble ciego en pacientes de 18 a 80 años con insomnio primario. Había una fase de preinclusión de dos semanas con placebo, tras la cual se aleatorizó a 791 pacientes a recibir melatonina 2 mg de liberación prolongada o placebo durante 3 semanas. La variable principal era cambio en la latencia del sueño recogida en el diario del paciente. El resultado fue que no se encontraron diferencias significativas en el conjunto de la población (diferencia melatonina-placebo:

## Medicamento, suplemento... la melatonina es una hormona

-4 min [IC95% -10 a 1 min]). En el subgrupo de pacientes mayores de 55 años hubo diferencias estadísticamente significativas aunque de escasa relevancia clínica (-8 min [-14 a -2 min]). Se llevó a cabo una extensión del ensayo de 26 semanas para la que se aleatorizaba a los pacientes con placebo, mientras que los pacientes con melatonina continuaban con ella. Durante la extensión se mantenían las diferencias de eficacia<sup>9</sup>.

### Metanálisis de diversos ensayos

Se ha publicado un metanálisis sobre la eficacia de la melatonina comparada con placebo en el tratamiento de los trastornos primarios del sueño en adultos y niños. Se incluyeron 19 ensayos con 1683 pacientes. Los estudios eran muy variados en cuanto la edad de los participantes, las dosis utilizadas y el diseño. Incluía estudios en insomnio primario, sueño retrasado y uno en trastorno de conducta del sueño REM (tabla 2). No se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios. Los resultados fueron que la melatonina era eficaz en reducir la latencia del sueño respecto a placebo en 7 min (4 a 10 min), aumentar la duración del sueño en 8 min (2 a 15 min) y mejorar la calidad del sueño. No se encontraron pruebas de sesgo de publicación. La relevancia clínica de estos efectos es muy escasa<sup>10</sup>.

**Tabla 1.** Metanálisis realizados en el EPAR<sup>3</sup>.

	Placebo	Melatonina	Diferencia de respuestas (IC95%)	NNTB* (IC95%)
<b>Respuesta de importancia clínica</b>				
N	322	308		
% Respondedores	18%	29%	11% (4% a 18%)	10 (6 a 24)
<b>Latencia del sueño</b>				
N	165	169		
Latencia del sueño	-12,9 min	-24,3 min	-8,8 min (-16,7 a -1,0)	

\*NNTB: nº que es necesario tratar para una respuesta adicional

**Tabla 2.** Ensayos incluidos en el metanálisis de Ferracioli-Oda<sup>10</sup>.

Autor /año	n /diseño	Población	Problema	Dosis diaria	Duración
Wade AG 2011	746 Paralelo	Adultos	IP	2 mg	21 d / 182 d
Kunz D 2010	8 Cruzado	Adultos	TCS-REM	3 mg	28 d
Luthringer R 2009	40 Paralelo	Adultos	IP	2 mg	56 d
Garzón C 2009	22 Cruzado	Adultos	IP	5 mg	126 d
Lemoine P 2007 (Neurim VII)	170 Paralelo	Adultos	IP	2 mg	21 d
Wade AG 2007 (Neurim IX)	354 Paralelo	Adultos	IP	2 mg	21 d
Munday K 2005	13 Paralelo	Adultos	SR	0,3 mg o 3 mg	28 d
Almeida Montes LG 2002	10 Cruzado	Adultos	IP	0,3 mg, 1 mg	21 d
Kayumov L 2001	22 Cruzado	Adultos	SR	5 mg	28 d
Zhdanova IV 2001	30 Cruzado	Adultos	IP	0,1 mg, 0,3 mg, 1 mg	28 d
Dawson D 1998	12 Cruzado	Adultos	IP	0,5 mg	8 d
Nagtegaal JE 1998	25 Cruzado	Adultos	SR	5 mg	28 d
Ellis CM 1996	15 Cruzado	Adultos	IP	5 mg	7 d
Haimov I 1995	26 Paralelo	Adultos	IP	2 mg	7 d
Dahlitz M 1991	8 Cruzado	Adultos	SR	5 mg	28 d
James SP 1989	10 Cruzado	Adultos	IP	1 mg, 5 mg	14 d
van Geijlswijk IM 2010	70 Paralelo	Niños	SR	0,05 mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,15 mg/kg	7 d
Smits MG 2003	62 Paralelo	Niños	SR	5 mg	28 d
Smits MG 2001	40 Paralelo	Niños	SR	5 mg	28 d

IP: insomnio primario. SR: sueño retrasado. TCS-REM: trastorno de conducta del sueño REM

Un pequeño estudio no encontró diferencias entre melatonina y placebo como ayuda para la retirada de benzodiazepinas<sup>11</sup>.

### Insomnio por sueño retrasado

Una revisión sistemática incluyó ensayos en pacientes con trastorno por sueño retrasado en los que se hubiera administrado melatonina acorde con el reloj circadiano (tabla 3). Los resultados en adultos fueron que la melatonina adelantó la hora de dormirse, aunque no se encontraron diferencias con placebo estadísticamente significativas en la latencia y ni en el tiempo total de sueño (tabla 4)<sup>12</sup>.

### Trastornos del ritmo circadiano tipo jet lag y cambios de turno de trabajo

La acción reguladora de la melatonina sobre el reloj biológico despertó un gran interés sobre su posible utilidad para tratar los trastornos del ritmo circadiano producidos por los cambio de horario.

Una revisión sistemática Cochrane (Herxheimer 2009) evaluó la efectividad de la melatonina para aliviar el jet lag tras viajes de avión a través de varias zonas horarias. Las medidas de resultado eran la calificación subjetiva de desadaptación horaria o componentes relacionados, tales como el bienestar, cansancio en horario diurno, comienzo y calidad del sueño, funcionamiento psicológico, duración del retorno a la normalidad o indicadores de los ritmos circadianos. Incluyó diez ensayos clínicos con un total de 954 participantes, aunque sólo cuatro ensayos aportaron información de la variable principal (tabla 5).

Los resultados fueron que la melatonina, administrada cerca de la hora de dormir en el punto de destino (desde las 10 p.m. hasta la medianoche), disminuyó la desadaptación horaria para vuelos que cruzaron cinco o más zonas horarias. Las dosis diarias de melatonina entre 0,5 mg y 5 mg fueron igual de efectivas, excepto que las personas se durmieron más rápido y durmieron mejor con la dosis de 5 mg/d. Las dosis por encima de 5 mg/d no parecen ser más efectivas. La menor efectividad de 2 mg/d de melatonina de liberación lenta sugiere que una concentración máxima más alta de melatonina funciona mejor<sup>13</sup>.

**Tabla 3.** Estudios en adultos con trastorno por sueño retrasado<sup>12</sup>.

Autor /año	n/ diseño	Dosis diaria	Duración tratamiento
Dahlitz 1991	8 Cruzado	5 mg	28 d
Laurant 1997	25 Cruzado	5 mg	14 d
Nagtegaal 1998	25 Cruzado	5 mg	14 d
Kayumov 2001	22 Cruzado	5 mg	28 d
Munday 2005	11 Paralelo	0,3/3 mg	28 d

**Tabla 4.** Datos de eficacia en adultos para trastorno por sueño retrasado<sup>12</sup>.

Variable principal	Nº estudios/ pacientes	Resultados: diferencias frente a placebo
Latencia del sueño	4/111	-30 min (-63 a 3)
Hora de dormirse	5/111	-42 min (-62 a -22)
Tiempo total de sueño	3/67	1 min (-34 a 35)

**Tabla 5.** Ensayos clínicos incluidos en las revisiones sistemáticas sobre desadaptación horaria<sup>13-15</sup>.

Autor /año	Problema	n/diseño	Dosis diaria	Duración tratamiento
Beaumont* 2004	Jet lag	18 Paralelo	5 mg	5 d
Suhner* 1998	Jet lag	234 Paralelo	0,5 mg; 5 mg; 2 mg liberación prolongada	4 d
Suhner* 2001	Jet lag	74 Paralelo	5 mg	4 d
Folkard* 1993	Turnos	7 Cruzado	5 mg	6 d
James* 1998	Turnos	22 Cruzado	6 mg	4-6 d
Jockovich* 2000	Turnos	19 Cruzado	1 mg	3 d
Jorgensen* 1998	Turnos	18 Cruzado	10 mg	Variada
Wright* 1998	Turnos	15 Cruzado	5 mg	3 d
Waldhause* 1990	Privación	20 Paralelo	80 mg	1 d
Arendt † 1988	Jet lag	59 Cruzado	5 mg	4 d
Claustrat † 1992	Jet lag	30 Paralelo	8 mg	3 d
Nickelsen † 1991	Jet lag	36 Paralelo	5 mg	5 d
Arendt † 1987	Jet lag	17 Paralelo	5 mg	4 d
Edwards 2000	Jet lag	31 Paralelo	5 mg	3 d
Nickelsen 1991	Jet lag	36 Paralelo	5 mg	5 d
Petrie 1989	Jet lag	20 Cruzado	5 mg	3 d
Petrie 1993	Jet lag	52 Paralelo	5 mg	5 d; 8 d
Spitzer 1997	Jet lag	257 Paralelo	5 mg; 0,5 mg	6 d
Sharkey 2001	Turnos	21 Cruzado	1,8 mg liberación prolongada	2 d
Yoon 2002	Turnos	12 Cruzado	6 mg	2 d

(\*) Aportan datos a la variable principal de Buscemi<sup>14</sup>. (†) Aportan datos a la variable principal de Herxheimer<sup>13</sup>.

Otra revisión sistemática (Buscemi 2006), evaluó la eficacia de la melatonina para trastornos con restricción de sueño como los producidos por jet lag o cambio de turno de trabajo. La variable de resultado principal era latencia del sueño. Los resultados fueron que la melatonina no mostró diferencias respecto a placebo (tabla 5). Tampoco se encontraron diferencias en eficiencia del sueño, ni en calidad del sueño. El tiempo total de sueño fue mayor con melatonina en 18 min (8 a 28 min). Tampoco había diferencias con placebo en efectos adversos<sup>14</sup>. La dosis más empleada en los ensayos clínicos fue la de 5 mg.

¿Cómo entender las diferencias entre ambas revisiones sistemáticas? Las variables utilizadas eran diferentes: evaluación subjetiva del jet lag en la revisión de Herxheimer y latencia del sueño en la de Buscemi (tabla 6). Tampoco los estudios incluidos eran los mismos.

La American Academy of Sleep Medicine recomienda con fuerza moderada la utilización de melatonina para promover el sueño diurno en trabajadores que cambian a turno de noche<sup>16</sup>, a pesar de que en su revisión admite que las pruebas son discordantes y que la variedad de esquemas terapéuticos y dosis hace difícil sacar conclusiones. En realidad, sus recomendaciones están basadas más en razones teóricas que en los resultados de los ensayos clínicos (tabla 7)<sup>15</sup>.

En lo que respecta al *jet lag* hace una recomendación fuerte a favor del uso de melatonina<sup>16</sup>. Se basa fundamentalmente en los mismos estudios recogidos en la revisión sistemática de Herxheimer.

## La higiene del sueño siempre debe ser la primera elección

## La eficacia clínica de la melatonina es cuestionable

### Insomnio secundario a otras patologías

Una revisión sistemática no halló que la melatonina tuviera efecto en la latencia del sueño en el insomnio secundario a otros problemas (tablas 8 y 9)<sup>14</sup>. Posteriormente, en un pequeño ensayo en pacientes con esquizofrenia tampoco mostró eficacia en la latencia del sueño<sup>17</sup>.

La American Academy of Sleep Medicine concluye que la melatonina no está indicada en ancianos con demencia y ritmo sueño-vigilia irregular, ya que ninguno de los estudios demostró eficacia<sup>16</sup>.

**Tabla 6.** Datos de eficacia de la melatonina para la desadaptación horaria.

Revisión	Problema	Variable principal	Nº ensayos/pacientes	Resultados: diferencias frente a placebo
Herxheimer <sup>13</sup>	Jet lag	Diferencia en puntuación de jet lag*	4/142	-19,5 (-28,1 a -10,9)
Buscemi <sup>14</sup>	Jet lag	Latencia del sueño	3/326	-4,7 min (-12,6 a 3,1)
	Cambio de turnos	Latencia del sueño	5/162	-0,8 min (-1,9 a 0,3)
	Conjunto	Latencia del sueño	9/508	-1,0 min (-2,3 a 0,3)

(\*) En vuelos hacia el este. Sobre una escala de 100 puntos.

**Tabla 7.** Ensayos de cambio de turnos de trabajo con resultados sobre el sueño incluidos en la revisión<sup>15</sup>.

Autor/año	Resultado
Sharkey 2001	Sólo mejoró el sueño del primer día y no la alerta nocturna
Folkard 1993	Mejóro la calidad y duración del sueño autoevaluadas
James 1998	Sin diferencias con placebo ni en sueño ni en estado de alerta
Jorgensen 1998	Sin diferencias con placebo ni en sueño ni en estado de alerta
Yoon 2002	Aumentó la duración del sueño

**Tabla 8.** Ensayos en insomnio secundario con resultados sobre el sueño<sup>14,17</sup>.

Autor/año	Problema	n/Diseño	Dosis diaria	Duración tratamiento
Serfaty 2002	Demencia	25 cruzado	6 mg LP	14 d
Serfaty 2003	Depresión mayor	31 paralelo	6 mg LP	14 d
Shamir 2000a	Esquizofrenia	19 cruzado	2 mg LP	21 d
Shamir 2000b	Esquizofrenia	14 cruzado	2 mg	21 d
Singer 2003	Alzheimer	151 paralelo	2,5 mg LP; 10 mg	56 d
Suresh Kumar 2007	Esquizofrenia	40 paralelo	3 a 12 mg	15 d

LP: liberación prolongada.

**Tabla 9.** Eficacia de la melatonina en reducir la latencia del sueño en insomnio secundario.

Problema	Nº ensayos/ pacientes	Resultados: diferencias frente a placebo (IC95%)
Depresión <sup>14</sup>	1/31	-14 min (-33 a 6)
Esquizofrenia <sup>14</sup>	2/66	-5 min (-30 a 21)
<b>Conjunto<sup>14</sup></b>	<b>3/97</b>	<b>-7 min (-25 a 11)</b>
Esquizofrenia <sup>17</sup>	1/40	-17 min (-55 a 21)*

(\*) IC95% calculado para este artículo (ver nota).

### Efectos de la melatonina en niños

El presuntamente benigno perfil de seguridad de la melatonina ha despertado el interés sobre su uso en pediatría, a pesar de que los datos de seguridad en niños son muy escasos.

#### Niños con insomnio por sueño retrasado

Extrayendo los datos de estudios en niños del metanálisis de Ferracioli-Oda, se aprecia un efecto de reducir la latencia del sueño en 17 min (6 a 28 min) (tabla 10 y figura 4)

La revisión del Clinical Evidence que recoge los dos ensayos de Smits MG (102 niños de 6-12 años en total), donde se usaron 5 mg/d durante 4 semanas, concluye que la evidencia es muy escasa y que las diferencias en latencia de sueño son de cuestionable relevancia clínica. Aunque no se encontraron diferencias con placebo en los efectos adversos comunicados, apenas se conoce nada sobre los efectos a largo plazo<sup>5</sup>.

La posología en niños no está nada clara, ya que en los ensayos clínicos se usan dosis superiores a las recomendadas en adultos. Además, hay indicios de saturación del receptor a dosis altas<sup>5</sup>. En este sentido, resulta chocante que el último ensayo en niños con sueño retrasado sea el de búsqueda de dosis<sup>18</sup>.

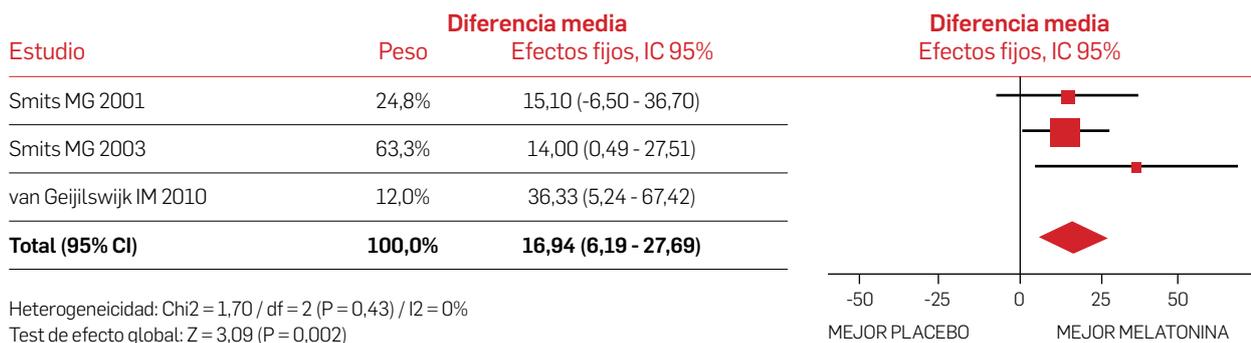
**Algunos niños con trastornos del desarrollo neurológico podrían reducir la latencia del sueño pero hay que valorar la respuesta**

#### Niños con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)

El NICE británico ha hecho una revisión sobre el uso de melatonina para esta indicación diferente a la autorizada. La limitada evidencia se identificó a partir de 2 pequeños ensayos a corto plazo (tabla 11) y un pequeño estudio de 2 años de seguimiento (n = 94) de los pacientes de uno de ellos. Los estudios incluían a niños de 6 a 14 años. El mayor de los estudios incluyó sólo a niños no tratados con estimulantes. El otro sólo a niños tratados con estimulantes. Los estudios utilizaron dosis de 3 a 6 mg de melatonina de liberación rápida. En ninguno se utilizó la melatonina de liberación prolongada autorizada para adultos.

**Tabla 10.** Ensayos en niños con sueño retrasado.

Autor/año	n/diseño	Edad	Dosis diaria	Duración
Smits 2001	40 Paralelo	6-12 años	5 mg	28 d
Smits 2003	62 Paralelo	6-12 años	5 mg	28 d
van Geijlswijk 2010	70 Paralelo	6-12 años	0,05 mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,15 mg/kg	7 d

**Figura 1.** Eficacia de la melatonina en reducir la latencia del sueño en niños con sueño retrasado.**Tabla 11.** Eficacia de la melatonina en niños con TDAH.

Estudio	Población	Dosis	Duración	Latencia del sueño. Diferencia con placebo (IC 95%)	Tiempo total de sueño. Diferencia con placebo (IC 95%)
Weiss 2006	Tratados con estimulantes (n=19)	5 mg	10 d	-16 min (-33 a 1)	
van der Heijden 2007	No tratados con estimulantes (n=105)	3/6 mg	28 d	-24 min (-37 a -12)	33 min (12 a 55)

La evidencia sugiere que la melatonina, tomada de 10 días a 4 semanas, puede reducir la latencia del inicio del sueño en niños con insomnio del inicio del sueño y TDAH en aproximadamente 20 minutos. La melatonina, además, puede mejorar la duración promedio de sueño en 15 a 20 minutos. En ninguno de los estudios hubo diferencias en síntomas del TDAH. Estos pequeños estudios adolecen de limitaciones y no está claro que la eficacia se mantenga a largo plazo<sup>19</sup>.

### Niños con trastornos del desarrollo neurológico

#### Trastorno del espectro autista

Una revisión sistemática que incluyó cinco ensayos clínicos con dosis entre 1 y 10 mg/d encontró diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en la reducción de la latencia del sueño (39 min [31 a 47 min]), en la duración del sueño (44 min [20 a 68 min]), pero no en número de despertares nocturnos. Se señalan

como limitaciones que los estudios eran muy pequeños y con diferencias en el diseño<sup>20</sup>. En otro ensayo clínico en 134 pacientes con un seguimiento de 12 semanas, la melatonina 3 mg de liberación controlada, sola o combinada con terapia cognitivo conductual, tuvo un efecto positivo en la latencia del sueño, duración total del sueño y despertares nocturnos<sup>21</sup> (tabla 12).

#### Trastornos del desarrollo neurológico en general

Un metanálisis sobre estudios en individuos con discapacidad intelectual, la mayor parte en edad pediátrica, encontró que la melatonina redujo la latencia del sueño en 34 min (25 a 43 min) frente a placebo, aumentó el tiempo de sueño en 50 min (34 a 65 min), sin diferencias estadísticamente significativas en despertares nocturnos<sup>22</sup>.

Posteriormente se ha publicado un ensayo clínico en niños con trastornos del desarrollo neurológico, comisionado por el UK National Institute of Health Research. Se

**Tabla 12.** Eficacia de la melatonina en niños con trastornos del desarrollo neurológico.

Estudio	Problema	Dosis	Latencia del sueño		Tiempo total de sueño	
			Nº ensayos/pacientes	Diferencias con placebo (IC 95%)	Nº ensayos/pacientes	Diferencia con placebo (IC95%)
Rosignol 2011 <sup>20</sup>	Autismo	2-10 mg	5/57	-39 min (-47 a -31)	5/57	44 min (20 a 68)
Cortesi 2012 <sup>21</sup>	Autismo	3 mg LP	1/134	-36 min (-45 a -27)*	1/134	61 min (46 a 76)*
Braam 2009 <sup>22</sup>	Discapacidad intelectual	0,5-9 mg	7/273	-34 min (-43 a -25)	7/257	50 min (34 a 65)
Appelton 2012 <sup>23</sup>	Trastornos desarrollo neurológico	0,5-12 mg	1/113	-37 min (-55 a -20)	1/110	22 min (1 a 44)

LP: liberación prolongada. (\*) Datos numéricos calculados para este artículo (ver nota).

usaron dosis de melatonina entre 0,5 y 12 mg/d durante 12 semanas. Se especificaron las mínimas diferencias de relevancia clínica: 1 h en tiempo total de sueño y 30 min en latencia del sueño. La melatonina aumentó respecto a placebo el tiempo total de sueño en 22 min (1 a 44 min) y redujo la latencia en 37 min (20 a 55 min),<sup>23</sup> por lo que la relevancia clínica no se alcanzó para el tiempo total de sueño y fue dudosa para la latencia.

### ¿Qué dicen otras fuentes?

Aun con lo limitado de la evidencia, la Canadian Paediatric Society considera que puede ser útil en ciertos trastornos del sueño en niños, especialmente en aquellos con otras patologías. Sólo debería considerarse tras realizar intervenciones de higiene del sueño<sup>24</sup>.

Clinical Evidence sitúa a la melatonina en equilibrio entre beneficios y riesgo para el insomnio en niños sanos o con TDAH, epilepsia o trastornos del desarrollo neurológico. Otras intervenciones farmacológicas son de efectividad desconocida<sup>5</sup>.

### ¿Es la melatonina tan segura como parece?

La regulación de la melatonina como suplemento dietético dificulta la evaluación de su perfil de seguridad debido a la no obligatoriedad de informar las reacciones adversas de estas sustancias.

En los ensayos clínicos recogidos en el EPAR de la melatonina 2 mg de liberación prolongada, el 37% de los pacientes con melatonina notificaron una reacción adversa, en comparación con el 31% de los tratados con placebo. Los pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa fueron el 1,3% con melatonina y el 3,6% con placebo. El plan de gestión de riesgos del medicamento recoge alteraciones visuales, infecciones, trastornos del sistema inmunitario, pérdida de conciencia, interacciones farmacológicas y síntomas de retirada como asuntos a vigilar. No se recomienda en

## No está claro cuál es la posología adecuada

insuficiencia hepática, embarazo o lactancia<sup>3</sup>. La posible interacción con la warfarina detectada en un estudio<sup>13</sup> no se comenta en la ficha técnica.

En las revisiones se describe a la melatonina como un tratamiento muy seguro, sin diferencias con placebo en la incidencia de efectos adversos<sup>14,20,25</sup>. Sin embargo, también se señala que, en aquellos ensayos no presentados a la EMA, frecuentemente no hubo una recogida sistemática de reacciones adversas<sup>13,22</sup>.

La melatonina afecta a la secreción de hormonas sexuales (GnRH, LH, FSH)<sup>2</sup> y se ha sugerido que puede alterar el inicio de la pubertad<sup>5</sup>. En una prolongación de un ensayo clínico, en el que se evaluaron 16 chicos y 30 chicas, no se encontraron pruebas de alteración de la pubertad comparando con los datos poblacionales<sup>26</sup>.

En ensayos en niños se han comunicado cefaleas, mareos, sensación de frío, desánimo, disminución del apetito. Se describió un caso de elevación de la fosfatasa alcalina y también un caso de epilepsia<sup>12</sup>. Anteriormente se había comunicado un efecto proconvulsivante<sup>5</sup>. Una revisión reciente no ha encontrado pruebas de que tenga efecto sobre las convulsiones, aunque se admite que los datos son escasos para sacar conclusiones firmes<sup>27</sup>.

Hay que señalar que, como mucha de la investigación en niños, se ha llevado a cabo en pacientes con trastorno de la atención o discapacidades, algunos efectos adversos pueden haberse pasado por alto, por estar enmascarados por las manifestaciones clínicas de las patologías y por la dificultad de los pacientes para expresarse<sup>5</sup>.

## Mucha confusión

¿Qué dosis es la más adecuada? En la mayor parte de los estudios se han usado 5 mg/d o más. Sin embargo en el EPAR del Circadin® se dice que la seguridad a dosis de 4 a 8 mg/d no ha sido establecida<sup>3</sup>. En un estudio de búsqueda de dosis en ancianos con insomnio, no se encontraron diferencias entre la dosis de 0,3 mg/d y la de 3 mg/d<sup>28</sup>. En un ensayo en jet lag, la dosis de 2 mg de liberación prolongada fue menos eficaz que la de 5 mg<sup>13</sup>.

La posología en niños está todavía menos clara, ya que en los ensayos clínicos se usaron dosis superiores a las recomendadas en adultos. Además hay indicios de saturación del receptor a dosis altas<sup>1,5</sup>. En este sentido resulta chocante que uno de los ensayos más recientes sea el de búsqueda de dosis<sup>18</sup>.

¿En quienes funciona? En una revisión sistemática se concluyó que la melatonina reducía la latencia del sueño más en pacientes con sueño retrasado que en pacientes con insomnio primario. Siendo sólo la primera de relevancia clínica<sup>25</sup>. En un posterior metanálisis, las diferencias frente a placebo en adultos con sueño retrasado no han llegado a ser estadísticamente significativas<sup>12</sup>.

En insomnio primario en adultos sólo ha mostrado efecto en pacientes mayores de 55 años.

¿Cómo saber si funciona? Las puntuaciones en escalas de calidad del sueño en insomnio primario o de jet lag no tienen una correspondencia clara con la disminución de la latencia del sueño donde los resultados son de escasa o nula relevancia clínica.

## Puntos para la reflexión

La melatonina es una hormona que ejerce funciones, todavía mal comprendidas, en diversos tejidos. Como otras hormonas puede tener efectos terapéuticos; pero para aprovecharlos se necesitan ensayos bien realizados que evalúen su eficacia y seguridad y, en su caso, medicamentos que aseguren la reproducibilidad de la dosis. No se justifica su regulación como suplemento alimenticio.

Podríamos pecar de ingenuos si pensamos que la administración de una hormona con acción en múltiples órganos no vaya a producir ningún efecto adverso.

En el caso de los pacientes con TDAH hay que diferenciar entre el insomnio asociado a su patología y aquel que es un efecto adverso del tratamiento con estimulantes. Al añadir melatonina a este último se puede incurrir en la prescripción en cascada.

## Conclusiones

**Ante cualquier problema de insomnio lo primero es evaluar sus posibles causas e instaurar medidas de higiene del sueño.**

**Sólo se deben usar medicamentos para las alteraciones del sueño cuando éstas causen un malestar significativo o afecten a la calidad de vida.**

**La eficacia de la melatonina para los trastornos del sueño es, a lo sumo, modesta. Su uso se ha justificado por su perfil de seguridad que, aunque parece mejor que el de otros hipnóticos, adolece de una importante carencia de datos.**

**Los datos de que disponemos provienen de estudios, en general, pequeños y a corto plazo.**

**La melatonina no mostrado eficacia para los trastornos del sueño en pacientes con demencia.**

**No hay pruebas de que la melatonina mejore el sueño en trabajadores a turnos. En el jet lag parece mejorar los síntomas. En todo caso la evidencia es de baja calidad.**

**El uso de melatonina para el insomnio en niños con trastornos neurológicos puede considerarse a la vista de ausencia de datos de otras alternativas; siempre planteando un tratamiento de prueba y monitorizando la respuesta.**

## BIBLIOGRAFIA

1. Wurtman R. Physiology and clinical use of melatonin. In: UpToDate, Basow DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Acceso: 26 diciembre, 2013). <http://www.uptodate.com/contents/physiology-and-clinical-use-of-melatonin>
2. Stominski RM, Reiter RJ, Schlabritz-Loutsevitch N, Ostrom RS, Slominski AT. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions. *Mol Cell Endocrinol* 2012;351:152-66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3288509/#R185>
3. CHMP Assesment Report for Circadin INM: melatonin. London (UK): European Medicines Agency; 2007. Procedure No. EMEA/H/C/695. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000695/WC500026808.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000695/WC500026808.pdf)
4. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005;9:11-24.
5. Bruni O, Novelli L. Sleep disorders in children. *Clin Evid (Online)* 2010:2304. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217667/#BMJ\\_2304\\_11181726699032](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217667/#BMJ_2304_11181726699032)
6. European Food Safety Authority. Scientific opinion on the substantiation of a health claim related to melatonin and reduction of sleep onset latency (ID 1698, 1780, 4080) pursuant to article 13(1) of regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2011;9:2241. <http://www.efsa.europa.eu/en/search/doc/2241.pdf>
7. Ficha técnica Circadin (melatonina). RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited. Jun 2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000695/WC500026811.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000695/WC500026811.pdf)
8. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo. Comunidad de Madrid; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2007/5-1. <http://www.guiasalud.es/egpc/insomnio/completa/index.html>
9. Wade AG, Crawford G, Ford I, et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Med Res Opin* 2011;27:87-98.
10. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One* 2013;8:e63773. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3656905/>
11. Vissers FH, Knipschild PG, Crebolder HF. Is melatonin helpful in stopping the long-term use of hypnotics? A discontinuation trial. *Pharm World Sci* 2007;29:641-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2039831/>
12. van Geijlswijk IM, Korzilius HP, Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep* 2010;33:1605-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2982730/>
13. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD001520.
14. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ* 2006;332:385-93. <http://www.bmj.com/content/332/7538/385?view=long&pmid=16473858>
15. Sack RL, Auckley D, Auger RR, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2007;30:1460-83. [http://www.aasmnet.org/Resources/PracticeParameters/Review\\_CircadianRhythm.pdf](http://www.aasmnet.org/Resources/PracticeParameters/Review_CircadianRhythm.pdf)
16. Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, et al. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 2007;30:1445-59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2082098/>
17. Suresh Kumar PN, Andrade C, Bhakta SG, Singh NM. Melatonin in schizophrenic outpatients with insomnia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:237-41.
18. van Geijlswijk IM, van der Heijden KB, Egberts AC, Korzilius HP, Smits MG. Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;212:379-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2952772/>
19. National Institute for Health and Care Excellence. Sleep disorders in children and young people with attention deficit hyperactivity disorder: melatonin (ESUOM2) 2013. <http://publications.nice.org.uk/esuom2-sleep-disorders-in-children-and-young-people-with-attention-deficit-hyperactivity-disorder-esuom2>
20. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:783-92. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-8749.2011.03980.x/full>
21. 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* 2012;21:700-9. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2869.2012.01021.x/full>
22. Braam W, Smits MG, Didden R, Korzilius H, Van Geijlswijk IM, Curfs LM. Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:340-9. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-8749.2008.03244.x/full>

23. Appleton RE, Jones AP, Gamble C, et al. The use of Melatonin in children with neurodevelopmental disorders and impaired sleep: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study (MENDS). *Health Technol Assess* 2012;16:i-239. <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-16/issue-40>

24. Cummings C. Melatonin for the management of sleep disorders in children and adolescents. *Paediatr Child Health* 2012;17:331-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3380753/>

25. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2005;20:1151-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1490287/>

26. van Geijlswijk IM, Mol RH, Egberts TC, Smits MG. Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;216:111-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3111733/>

27. Jain S, Besag FM. Does melatonin affect epileptic seizures? *Drug Saf* 2013;36:207-15.

28. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM, Taylor JA, Shi JP, Leclair OU. Melatonin treatment for age-related insomnia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4727-30. <http://press.endocrine.org/doi/full/10.1210/jcem.86.10.7901>



**Servicio Navarro de Salud  
Osasunbidea**



**ISSN**

1138-1043

**DEPÓSITO LEGAL**

NA-1263/1997

**INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES**

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429047

F 848429010

**E-mail**

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

**Web**

www.bit.navarra.es

**COMITÉ DE REDACCIÓN**

**PRESIDENTA**

Cristina Ibarrola Guillén

**VICEPRESIDENTE**

Ignacio Yurss Arruga

**VOCALES**

Cristina Agudo Pascual

M<sup>a</sup> José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubicaray

Jesús Arteaga Coloma

Idoia Gaminde Inda

M<sup>a</sup> Mar Malón Musgo

Rodolfo Montoya Barquet

Javier Gorricho Mendivil

Javier Elizondo Armendáriz

Javier Lafita Tejedor

**COORDINADOR**

Juan Erviti López