

## MELATONINA: USO TERAPÉUTICO

Emma Zardain Tamargo.  
CIM

La melatonina es una neurohormona producida por la glándula pineal cerebral, a partir del triptofano y de la serotonina. La melatonina participa en la coordinación sueño-vigilia del organismo, el control de los ritmos circadianos y la adaptación al ciclo de luz-oscuridad. También se asocia a un efecto hipnótico y a una mayor propensión al sueño. La producción y secreción son nocturnas, la concentración en sangre aumenta al anochecer y alcanza el máximo entre las 2 y las 4 de la madrugada para favorecer el sueño y disminuye durante la segunda mitad de la noche. Las personas de más edad producen menos melatonina, lo que provocaría la aparición de insomnio. Cuando se administra melatonina oral, se produce una curva sueño-vigilia casi opuesta a la que provoca la luz: si la melatonina se administra al atardecer o por la noche avanza el ciclo y aparece sueño, si se da por la mañana temprano, se atrasa.

Se ha empleado sobre todo para trastornos del sueño como insomnio relacionado con los vuelos de larga distancia (*jet lag*), con el trabajo a turnos, en niños con trastorno con déficit de atención (TDA), y para el TDA en sí mismo, sin que por el momento pueda extraerse una conclusión clara<sup>1-7</sup>. Una revisión sistemática reciente de la eficacia y seguridad de la melatonina para trastornos secundarios del sueño (relacionados con otras enfermedades o con *jet lag* y trabajo a turnos) no encontró pruebas de eficacia<sup>8</sup>. En USA se considera complemento nutricional pero está clasificada desde 1993 como medicamento huérfano para tratar los trastornos del ritmo sueño/vigilia en ciegos totales que no tienen percepción de la luz y en 2005 la EMEA emitió una opinión positiva sobre designación como tal en la Unión Europea<sup>9</sup>. Recientemente, la EMEA ha autorizado el medicamento Circadin® (melatonina de liberación prolongada) para el tratamiento del insomnio primario en mayores de 55 años.

La melatonina es también un antioxidante (captador de radical libres) y se ha propuesto su uso para prevenir o tratar muchos trastornos relacionados con el daño oxidativo<sup>10</sup>, como el envejecimiento, sin embargo no hay estudios bien diseñados en personas, que avalen este empleo.

La melatonina se obtiene por síntesis o extracción de tejido pineal animal, no se recomienda el uso del producto de origen animal, debido al riesgo de contaminación o transmisión viral u otros problemas (encefalopatía espongiiforme bovina).

### MELATONINA DE LIBERACION PROLONGADA, PARA EL INSOMNIO PRIMARIO<sup>11-12</sup>

#### MECANISMO DE ACCION

Se cree que la actividad de la melatonina en los receptores MT1, MT2 y MT3 contribuye a sus propiedades inductoras del sueño, ya que dichos receptores (sobre todo MT1 y MT2) intervienen en la regulación del ritmo circadiano y del sueño.

#### EFICACIA CLINICA

Los efectos de Circadin® (melatonina de liberación prolongada) se han investigado en tres ensayos clínicos principales realizados en un total de 681 pacientes mayores de 55 años con insomnio primario. En dichos estudios se compararon los efectos de melatonina con los de un placebo. El criterio principal de la eficacia fue la proporción de pacientes que comunicaron una mejora significativa de la calidad del sueño y sueño reparador (funcionalidad diurna o capacidad de funcionar normalmente al día siguiente), después de tres semanas de tratamiento. Los pacientes evaluaron la intensidad de sus síntomas utilizando un cuestionario normalizado. Circadin® fue más eficaz que el placebo para mejorar la calidad del sueño y la capacidad de los pacientes para funcionar normalmente al día siguiente. Considerando los resultados de los tres estudios a la vez, 86 (32,4%) de los 265 pacientes tratados con Circadin® refirieron una mejoría significativa en los síntomas, frente a 51 (18,7%) de los 272 pacientes que recibieron placebo.

#### INDICACION

Circadin® está indicada, en monoterapia, para el

tratamiento a corto plazo del insomnio primario caracterizado por un sueño de mala calidad en pacientes mayores de 55 años.

## POSOLOGIA

Vía oral. Los comprimidos deben tragarse enteros. La dosis recomendada es 2 mg una vez al día, 1 ó 2 horas antes de acostarse, y después de haber ingerido algún alimento. Se continuará con esta pauta de dosificación durante tres semanas.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Contraindicado en hipersensibilidad a melatonina o a los excipientes. No se recomienda en insuficiencia hepática, enfermedades autoinmunes, intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa. No recomendado en menores de 18 años, debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia. Precaución en insuficiencia renal. Puede causar somnolencia, por lo que debe administrarse con precaución a las personas que puedan correr riesgos de seguridad por este motivo, si tienen que conducir o usar maquinaria. Evitar beber alcohol durante la administración de Circadin® o después del tratamiento.

## INTERACCIONES

A concentraciones superiores a la terapéutica, la melatonina induce el CYP3A in vitro. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

La melatonina se metaboliza por enzimas del citocromo P450 (CYP1A). Evitar la administración de melatonina en pacientes tratados con *fluvoxamina*, que incrementa las concentraciones de melatonina por inhibición enzimática. Utilizar con precaución en pacientes tratados con *5- u 8-metoxipsoraleno* (5 y 8-MOP), o con *cimetidina*, ya que aumenta la concentración de melatonina al inhibir su metabolismo.

Precaución también en pacientes tratados con *estrógenos* (p. ej. anticonceptivos o terapia de sustitución), *quinolonas*, ya que aumentan la concentración de melatonina inhibiendo su metabolismo por parte de los sistemas del citocromo P450. Los inductores del CYP1A2, como la *carbamazepina* o la *rifampicina*, o el consumo de *tabaco*, pueden reducir la concentración plasmática de melatonina.

El *alcohol* reduce la eficacia de la melatonina en el sueño. La melatonina puede potenciar las propiedades sedantes de las *benzodiacepinas* y de los hipnóticos no benzodiacepínicos, como *zaleplón*, *zolpidem* y *zopiclona*. Administrada junto con *imipramina*, aumentó la sensación de tranquilidad y la dificultad para realizar tareas en comparación con imipramina sola.

## EFECTOS ADVERSOS

En ensayos clínicos, el 37,0% de los pacientes con melatonina notificaron una reacción adversa en comparación con el 31,8% de los tratados con placebo. Cuando se compara la tasa de pacientes que presentaron reacciones adversas por 100 semanas-paciente, se observa una tasa superior con placebo que con melatonina (8,21 frente a 3,17). Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, faringitis, dolor de espalda y astenia, tanto en el grupo con melatonina como en el grupo placebo.

En ensayos clínicos, se han notificado reacciones adversas, definidas como posible, probable o definitivamente relacionadas con el tratamiento, en un total de 6,9% de los sujetos con melatonina frente al 5,9% de los que recibieron placebo. Las reacciones adversas observadas con una frecuencia igual o mayor que con placebo fueron, poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): Irritabilidad, nerviosismo, inquietud, insomnio, sueños anómalos, migraña, hiperactividad psicomotriz, mareos, somnolencia, dolor abdominal, estreñimiento, sequedad de boca, hiperbilirrubinemia, hiperhidrosis, astenia, aumento de peso; raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ): herpes, trombocitopenia, leucopenia, hipertrigliceridemia, alteración del estado de ánimo, agresividad, agitación, llanto, despertar de madrugada, aumento de la libido, deterioro de la memoria, trastornos de la atención, mala calidad del sueño, trastornos oculares, vértigo posicional, sofocos, trastornos gastrointestinales, anomalías en las pruebas de la función hepática, alteraciones dermatológicas, sudoración nocturna, calambres musculares, dolor de cuello, priapismo, cansancio.

## EMBARAZO Y LACTANCIA

A falta de datos clínicos, no se recomienda en embarazadas ni mujeres que intentan estarlo.

La melatonina endógena aparece leche materna humana, por lo que es probable que la melatonina exógena se excrete en leche. Los datos en diversos modelos animales, indican que la melatonina pasa al feto por la placenta o se excreta en la leche. Por tanto, la *lactancia* no se recomienda en mujeres tratadas con melatonina.

## ESPECIALIDADES

**Circadin®:** melatonina 2 mg, cápsulas de liberación prolongada, actualmente no disponible en España. Se ha anunciado la comercialización durante el próximo año en los principales mercados europeos, incluido España, a través de un acuerdo de laboratorios Lundbeck con la compañía farmacéutica israelí Neurim Pharmaceuticals, responsable de la comercialización en el Reino Unido<sup>3</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Melatonin. En: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-melatonin.html>. Acceso 26-XI-2007.
2. Zardain Tamargo E. Consultas al CIM: Melatonina para los vuelos trasatlánticos. *Farmas (Oviedo)* 1995; 4(6):3.
3. Melatonina: ¿un remedio para todo? *Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias. Boletín* 1996; 2(6). En: <http://www.fitec.ull.es/docs/boletin6.html#PARTE1>. Acceso 30-11-07.
4. Circular de la Subdirección General de Control Farmacéutico. Ministerio de Sanidad y Consumo. Asunto: Melatonina. 09.02.1996.
5. Utilización de melatonina en el tratamiento de los trastornos del sueño. *Boletín Terapéutico Andaluz*. 1997;13(6):15-6. En: <http://www.easp.es/web/documentos/BTA/00012098documento.pdf>. Acceso 30-11-07.
6. Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, Hooton N, Tjosvold L, Hartling L, Baker G, Vohra S, Klassen T. Melatonin for Treatment of Sleep Disorders. Summary, Evidence Report/Technology Assessment No.108. (Prepared by the University of Alberta Evidence-based Practice Center, Under Contract No.290-02-0023.) AHRQ Publication No. 05-E002- Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. November 2004. En: <http://www.ahrq.gov/clinic/epcs/sums/melatsum.htm>. Acceso 26-11-07.
7. Melatonin is effective for some sleep disorders. *Br Med J*. 2005;330 (25 June), En: <http://www.bmj.com/cgi/content/full/330/7506/0-f>. Acceso 30-11-07.
8. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *Br Med J*. 2006; 332: 385-93.
9. EMEA Committee for orphan medicinal products. Public summary of positive opinion for orphan designation of melatonin for the treatment of non-24-hour sleep-wake disorders in blind people with no light perception. Document Date: London, 27 October 2005. En: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/comp/opinion/13841905en.pdf>. Acceso 30-11-07.
10. Rodríguez Lara MI. Beneficio del tratamiento crónico con melatonina frente al daño oxidativo/nitrosativo mitocondrial durante el envejecimiento en ratones con senescencia acelerada. [tesis]. Granada: Universidad de Granada; 2007.
11. EMEA. Circadin®. Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto. En: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/circadin/H-695-PI-es.pdf>. Acceso 30-11-07.
12. Informe público europeo de evaluación (EPAR). Circadin®. Resumen del EPAR para el público general <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/circadin/H-695-es1.pdf>. Acceso 30-11-07.
13. Lundbeck comercializará el próximo año en Europa 'Circadin', un nuevo hipnótico. En: <http://www.psiquiatria.com/articulos/laboratorios/lundbeck/33357/>. Acceso 26-XI-2007.

## Centro de Información de Medicamentos

COLEGIO OFICIAL DE FARMACEUTICOS DE ASTURIAS C/ Campomanes, 24 - 1º OVIEDO 33008

Telf. 985 21 21 76 - FAX 985 22 76 76 • e mail: [cimo@redfarma.org](mailto:cimo@redfarma.org)

• Consultas: Lunes a Viernes de 8h. a 14h. y de 16h. a 18h.