

Melatonina en el Manejo del Insomnio y los Trastornos del Sueño

Resumen objetivo elaborado sobre la base del artículo

Melatonin in Sleep Disorders

de

Pozza J, Pujol M, Ortega-Albás J, Romero O

integrantes de

Hospital Universitario Donostia, San Sebastián; Hospital Universitario de Santa María, Lleida;
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por

Neurología

(Barcelona, Spain) 37(7):575-585, Sep 2022



La melatonina es una sustancia de interés para el tratamiento del insomnio y los trastornos del sueño, ya que promueve el sueño, regula la temperatura, organiza los ritmos homeostáticos y puede resincronizar los ritmos circadianos y los ciclos vigilia-sueño.

Introducción

Las melatonina es una sustancia de interés para el tratamiento de los trastornos del sueño, debido a sus repercusiones en la regulación del sueño y la vigilia.

El objetivo de este informe fue describir la fisiología de la melatonina, revisar las características farmacológicas de su administración exógena y analizar los datos existentes sobre su utilidad clínica.

Fisiología de la melatonina

La melatonina es un marcador de los ritmos circadianos que se sintetiza a partir de triptófano en la glándula pineal y otros órganos endocrinos y no endocrinos, y su efecto no tiene un órgano diana específico. El núcleo supraquiasmático (NSQ) regula la síntesis y secreción de esta sustancia; la orina es la vía de eliminación. La síntesis de melatonina cambia a lo largo de la vida, alcanza su nivel máximo entre los 8 y 10 años y, posteriormente, disminuye progresivamente. En condiciones normales, la síntesis de melatonina comienza al oscurecer, hasta alcanzar el valor máximo entre medianoche y las primeras horas de la madrugada, para luego disminuir de forma paulatina, con concentraciones que oscilan entre 100 y 200 pg/ml durante la noche y entre 10 y 30 pg/ml durante el día. La luz es el principal regulador de la secreción de melatonina, y la melanopsina presente en las células ganglionares de la retina es fundamental para el correcto funcionamiento del ritmo circadiano. La exposición a la luz artificial tiene la capacidad de alterar la secreción de melatonina y desincronizar el ritmo circadiano.

El ritmo circadiano dura aproximadamente 25 horas y esta sincronizado principalmente por el ciclo de luz y oscuridad y, en menor medida, por la alimentación, la actividad física, los horarios de sueño y los contactos sociales. El sistema circadiano consta de: un reloj central, el NSQ, que coordina todos los ritmos circadianos; relojes periféricos repartidos en diferentes órganos y tejidos; tres vías de entrada hacia el NSQ,

de las cuales la principal es el tracto retinohipotalámico, y vías de salida desde el NSQ a regiones hipotalámicas, área preóptica, cerebro anterior y tálamo. Los genes reloj controlan el ritmo circadiano de las neuronas del NSQ y de los relojes periféricos. Además, las hormonas sexuales controlan el sistema circadiano, y viceversa. Tanto la estimulación noradrenérgica del NSQ como la acción directa inhibitoria de la luz que llega a la glándula pineal a través de diversas fibras nerviosas, son responsables de la síntesis de melatonina. El estímulo noradrenérgico nocturno concuerda con los valores máximos durante la noche. El núcleo arcuato es un modulador metabólico de la actividad neuronal del NSQ, y las conexiones recíprocas entre estos son fundamentales para que el ritmo circadiano funcione de forma correcta.

La melatonina promueve el sueño, regula la temperatura, organiza los ritmos homeostáticos y puede resincronizar los ritmos circadianos y los ciclos vigilia-sueño. Además, regula la reproducción y maduración sexual, y tiene efectos antioxidantes, antiinflamatorios, oncostáticos e inmuoestimulantes.

Características farmacológicas de las melatoninas exógenas de liberación inmediata y prolongada

La absorción de la melatonina es rápida y su biodisponibilidad es baja. El metabolismo también es rápido, ocurre principalmente en el hígado y sus metabolitos son eliminados por la orina. La farmacocinética de la melatonina depende de factores como la formulación, la edad y la administración junto con otras sustancias y medicamentos. La formulación de liberación inmediata (LI) tiene una vida media de entre 45 y 65 minutos; aumentar la dosis provoca un retraso en la concentración máxima y una prolongación de la vida media, cinéticas adecuadas para la inducción del sueño. Las formas de liberación prolongada (LP) tienen la ventaja de imitar la secreción fisiológica de melatonina, con una vida media de 3.5 a 4 horas y concentración máxima entre los 90 y los 210 minutos posteriores a la administración, características más

apropiadas para el mantenimiento del sueño. La melatonina LP está aprobada para el tratamiento del insomnio primario en pacientes mayores de 55 años. La vida media de la melatonina y su área bajo la curva son inferiores en niños que en adultos. El sexo y la menopausia no parecen influir en estas variables. La cafeína incrementa la vida media de la melatonina, mientras que el tabaco tiene el efecto contrario. Los anticonceptivos orales y la fluvoxamina incrementan su vida media. Es importante destacar que la melatonina atraviesa la barrera hematoencefálica.

La melatonina ejerce su efecto hipnótico y sobre la regulación del ritmo circadiano a través de la unión a los receptores MT1 y MT2. Además, estos se asocian con la modulación del dolor, el control del estado de ánimo, la regulación de la expresión de genes del ritmo circadiano, así como con acciones antiinflamatorias, antioxidantes y antitumorales.

La administración de melatonina LI provoca la exposición aguda a concentraciones altas de forma rápida, lo que es contraproducente ya que promueve la desensibilización e internalización de los receptores MT1 y MT2. Esto no sucede con la formulación de LP, por lo que, en consecuencia, resulta más eficaz. Además, al tener una absorción y metabolización más lenta y sostenida, la concentración máxima se retrasa y es de menor magnitud, con niveles que se mantienen durante 8 a 10 horas, lo que resulta más similar al patrón fisiológico.

Melatonina en el tratamiento del insomnio

El insomnio es el trastorno del sueño más frecuente en la infancia y la adolescencia, especialmente en los adolescentes mayores, con una prevalencia ligeramente mayor en las mujeres que en los varones. En adolescentes predomina el síndrome de fase de sueño retrasada. La terapia cognitivo-conductual es el abordaje de primera elección del insomnio de conciliación en niños y adolescentes. La melatonina se recomienda como terapia adyuvante en dosis de 1 a 3 mg/noche en lactantes y preescolares, 2.5 a 5 mg/noche en niños mayores, y 1 a 5 mg/noche en adolescentes, con un inicio progresivo, administrada 30 a 60 minutos antes de acostarse y no más de 4 semanas. No existen datos sobre el uso de melatonina LP en niños. La Sociedad Europea de Neurología Pediátrica indica que la melatonina es eficaz para el insomnio de conciliación crónico y el síndrome de fase de sueño retrasada. No hay pruebas de que la melatonina LP sea superior a las formulaciones de LI en pacientes pediátricos.

En adultos con insomnio primario, la terapia cognitivo-conductual es el tratamiento de primera línea, y la farmacoterapia adyuvante es más beneficiosa en la fase de inicio que en la fase de mantenimiento. La melatonina es segura, pero tiene eficacia modesta para tratar el insomnio en adultos, y los resultados de los estudios no son congruentes. Los metanálisis indican que no hay pruebas suficientes para recomendar el uso de melatonina para el tratamiento del insomnio en su-

tos adultos. Por el contrario, las indicaciones y los efectos de la melatonina son más claros en personas de edad avanzada, un grupo poblacional con alta prevalencia de insomnio y vulnerable a los efectos adversos de los medicamentos. En el insomnio de conciliación se recomienda la administración de melatonina LI, y en el insomnio de mantenimiento o mixto, de conciliación y mantenimiento, así como en los casos de despertar precoz, se prefiere la melatonina LP o la doxepina como fármacos de primera línea. La Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología y las Pautas de Actuación y Seguimiento en Insomnio recomiendan melatonina LP como tratamiento de primera elección del insomnio en sujetos mayores de 55 años.

El insomnio suele estar acompañado por ansiedad, depresión y dolor crónico, especialmente dolor neuropático. Además, es frecuente en sujetos con trastorno bipolar, síndrome de piernas inquietas, fibromialgia, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y alteración intelectual.

Algunas investigaciones sugieren que la melatonina es eficaz para el tratamiento del insomnio comórbido, y no solo mejora la calidad del sueño, sino que además controla las enfermedades subyacentes que lo provocan. Esto último no aplica al síndrome de piernas inquietas, en el cual la melatonina puede exacerbar las molestias.

La hipertensión arterial, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, el síndrome metabólico y el uso de agentes antihipertensivos se asocian con los trastornos del sueño. Los estudios son escasos, pero indican que la melatonina, en particular la formulación de LP, mejora la calidad del sueño y proporciona beneficios adicionales para aliviar las afecciones vinculadas con el insomnio crónico.

Trastornos del ritmo circadiano

La Academia Norteamericana de Sueño indica que la melatonina puede ser eficaz para tratar los trastornos del ritmo circadiano, en particular el síndrome de retraso de fase de sueño, el ritmo de sueño-vigilia irregular en niños y adolescentes con comorbilidad neurológica, y las alteraciones de ritmo de sueño-vigilia diferente al de 24 horas en adultos ciegos. No se recomienda usar melatonina en el síndrome de la fase avanzada de sueño ni en personas de edad avanzada con demencia y ritmo de sueño irregular.

Conclusiones

Los datos actuales indican que la melatonina es eficaz y segura para tratar el insomnio primario y el asociado con otras enfermedades neurológicas, en particular en individuos mayores de 55 años. La formulación de LP es la forma más adecuada, ya que imita la secreción fisiológica de melatonina endógena y, en consecuencia, se asemeja al ritmo circadiano interno. Es importante destacar que la melatonina debe considerarse y manejarse como un fármaco y no un suplemento nutricional.