

Melatonina y Trastornos del Sueño en la Enfermedad de Parkinson

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo
**Melatonin Treatment for Sleep Disorders in Parkinson's Disease:
A Meta-Analysis and Systematic Review**

de
Ma H, Yan J, Zhang Y y colaboradores

integrantes de
College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology,
Luoyang, China

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por
Frontiers in Aging Neuroscience
14(784314):1-11, Feb 2022



Se estudió que, en pacientes con enfermedad de Parkinson y trastornos del sueño, el tratamiento con melatonina mejora significativamente la calidad objetiva y subjetiva del sueño, con buen perfil de seguridad y tolerabilidad.

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo frecuente, asociado con síntomas motores y no motores. La prevalencia de EP aumenta en relación directa con la edad; según estimaciones del *Global Burden of Disease Study*, en 2040 se duplicará la cantidad de pacientes con EP en todo el mundo, respecto de 2015, con consecuencias sumamente desfavorables para la sociedad y los sistemas de salud. Los trastornos del sueño son síntomas no motores comunes en pacientes con EP, con una prevalencia de entre 88% y 98%. Los trastornos del sueño más frecuentes en estos individuos incluyen el insomnio, la somnolencia diurna y el trastorno del comportamiento durante la fase de sueño con movimientos oculares rápidos (*rapid eye movement sleep behavior disorder* [RBD]), con consecuencias muy adversas sobre la calidad de vida de los pacientes.

Los sujetos con EP tienen atenuación del ritmo circadiano de secreción de melatonina; la amplitud del ritmo de melatonina y los valores del área bajo la curva para la concentración plasmática de melatonina están significativamente reducidas en pacientes con EP.

La melatonina es una neurohormona sintetizada por la glándula pineal durante la noche; esta hormona tiene acción cronobiótica y regula los ritmos circadianos de diversas funciones biológicas, como el ritmo del sueño y la vigilia. La melatonina se asocia con efectos positivos sobre la calidad del sueño en adultos con enfermedades respiratorias, trastornos metabólicos y trastornos primarios del sueño. Sin embargo, los efectos de la hormona sobre los trastornos del sueño en pacientes con EP no se conocen con precisión. Se ha sugerido que la melatonina podría ser de ayuda para el tratamiento del RBD en personas con EP, pero en el último estudio publicado en sujetos con estas características, el uso de dicha hormona no fue eficaz. En un metanálisis previo destinado a conocer los efectos de la melatonina exógena

sobre los trastornos del sueño en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, no se analizaron los efectos de esta sustancia sobre otras anomalías del sueño, por ejemplo la somnolencia diurna excesiva. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión sistemática y metanálisis de estudios clínicos controlados y aleatorizados fue determinar la eficacia de la melatonina para el tratamiento de los trastornos del sueño, en pacientes con EP; específicamente se analizaron los efectos de la hormona sobre la calidad subjetiva y objetiva del sueño, la somnolencia diurna excesiva y el RBD.

Métodos

Los artículos publicados hasta el 20 de agosto de 2021 se identificaron mediante búsqueda en PubMed, la *Cochrane Library*, Embase y la *Web of Science*. Para la revisión se siguieron las pautas *Preferred Reporting Items guide lines for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA). Se consideraron ensayos clínicos controlados y aleatorizados, en los cuales se incluyeron pacientes con diagnóstico de EP tratados con melatonina o con melatonina de liberación prolongada (MLP), frente a placebo o clonazepam. En los estudios se debían informar resultados para, por lo menos, uno de los siguientes 4 instrumentos: el *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI), la *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), el *RBD questionnaire* (RBDQ) y los parámetros del sueño en la polisomnografía. Se tuvieron en cuenta las características de los estudios (año de publicación, país, diseño de la investigación, edad de los enfermos, tamaño de la muestra, porcentaje de hombres y mujeres, duración de la intervención, herramientas de medición, dosis diaria de melatonina y duración de la EP) y las medias con desviaciones estándar de los puntajes del PSQI al final del tratamiento. El riesgo de sesgo se determinó con la *Cochrane Risk of Bias Tool*. Se estimaron las diferencias promedio (DP) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Los valores de $p < 0.05$ se consideraron

estadísticamente significativos. La heterogeneidad entre los estudios se valoró con el estadístico I^2 ; en función de los valores de I^2 se usaron modelos de efectos fijos ($< 50\%$) o modelos de efectos aleatorios ($\geq 50\%$). Se incluyeron modelos con análisis secuencial de ensayos (*Trial Sequential Analysis* [TSA]), con la finalidad de evitar resultados falsos positivos causados por errores aleatorios.

Resultados

Se identificaron 821 estudios, 7 de los cuales reunieron los criterios de inclusión para esta revisión.

Efectos de la melatonina sobre el insomnio

Tres investigaciones aplicaron el PSQI para determinar la calidad subjetiva del sueño; sin embargo, solo 2 de ellas refirieron valores promedio y DE para los puntajes del PSQI al final del tratamiento, de modo que solo se analizaron 2 trabajos. En un estudio de 4 semanas, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, el tratamiento con MLP en dosis de 2 mg se asoció con mejoría significativa del PSQI, respecto de los puntajes basales y los del grupo placebo. En el grupo de tratamiento con MLP se observó un cambio promedio del puntaje, al final del tratamiento, de 1.75 (18.4%; IC 95%: 0.33 a 3.17; $p = 0.049$). Asimismo, se observaron mejorías de los subpuntajes del PSQI, incluidos los dominios de calidad subjetiva del sueño (DP de 0.38; $p = 0.029$), latencia del sueño (DP de 0.38; $p = 0.029$) y trastornos del sueño (DP de 0.25; $p = 0.041$).

Los resultados del metanálisis de los 2 estudios mostraron que, en comparación con el grupo placebo, la calidad subjetiva del sueño en pacientes con EP mejoró de manera significativa luego del tratamiento con melatonina ($n = 69$, DP de -2.19, IC 95%: -3.53 a -0.86, $p = 0.001$; heterogeneidad, $chi^2 = 1.72$, $I^2 = 42\%$, $p = 0.19$; modelos de efectos fijos). El valor Z acumulado del metanálisis cruzó el valor límite del TSA y el valor umbral tradicional, antes de alcanzar el valor requerido de 140 para el tamaño de la información.

En 2 investigaciones se evaluó la calidad objetiva del sueño con polisomnografía. En un estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos no se observaron diferencias significativas en las mediciones polisomnográficas luego del tratamiento con 3 mg de melatonina, durante 4 semanas. Sin embargo, el tiempo total de sueño mejoró en los pacientes asignados a tratamiento con melatonina. En cambio, en otro ensayo se refirieron cambios en los puntajes de la polisomnografía al final de 6 semanas de tratamiento, respecto de los valores registrados al inicio, a favor del uso de melatonina. Se informaron cambios significativos en el cociente entre el tiempo total de sueño y el tiempo de permanencia en la cama, y en la latencia del sueño luego del tratamiento durante 6 semanas con 3 mg de melatonina ($p = 0.001$ y $p = 0.004$, respectivamente).

Efecto de la melatonina sobre la somnolencia diurna

Cinco estudios aplicaron la ESS para determinar la somnolencia diurna en pacientes con EP. En uno de ellos, el cambio promedio del puntaje de la ESS al final del tratamiento fue de 0.3, en comparación con 0.2 en el grupo placebo

(diferencia entre los grupos no significativa). El tratamiento durante 4 semanas con 3 mg de melatonina no afectó la somnolencia diurna en pacientes con EP.

En un estudio de 6 semanas, de diseño aleatorizado y controlado con clonazepam, la melatonina y el clonazepam aumentaron los puntajes de la ESS (2 mg de clonazepam, de 3.8 a 7.3; $p = 0.0002$; 3 mg de melatonina, de 4.1 a 4.7; $p = 0.06$).

En una investigación se indicaron 25 mg de melatonina y se analizaron los efectos del tratamiento sobre la somnolencia diurna. El uso de dosis altas de melatonina no se asoció con mejoría de la somnolencia diurna excesiva. Se observaron resultados similares en otro estudio, luego del tratamiento con 2 mg de MLP durante 4 semanas.

En otra investigación se compararon los efectos del tratamiento con 5 y 50 mg de melatonina, respecto de placebo, durante 2 semanas. En comparación con placebo, ninguna de las dos dosis de melatonina se asoció con beneficios significativos sobre el puntaje de la ESS, en pacientes con EP. En cambio, en otro estudio en el cual también se aplicó la *General Sleep Disorder Scale* (GSDD), la somnolencia diurna y la cantidad de sueño mejoraron significativamente luego del tratamiento con 5 mg de melatonina, en comparación con el uso de 50 mg de la hormona o de placebo; la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Efecto de la melatonina sobre el RBD de la EP

Se analizaron 2 estudios. En un ensayo de 12 semanas, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo se utilizó de manera semanal el CIRUS-RBD *Questionnaire* (wCIRUS-RBDQ) para determinar la eficacia del uso de melatonina sobre el RBD en pacientes con EP. El número de eventos de RBD luego del tratamiento durante 8 semanas con 4 mg de MLP no difirió respecto del registrado en el grupo placebo (3.4 eventos/semana en el grupo de melatonina, en comparación con 3.6 eventos por semana en el grupo placebo; diferencia absoluta de 0.2; IC 95%: -3.2 a 3.6; $p = 0.92$). El número de noches con eventos de representación de sueños no difirió entre los grupos ($p = 0.56$).

En otro estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, se utilizó el *RBD screening-questionnaire* (RBDSQ) para conocer la eficacia de la MLP en pacientes con EP. Los puntajes del RBDSQ después del tratamiento durante 4 semanas con 2 mg de MLP no difirieron respecto de los basales; lo mismo ocurrió en el grupo placebo.

Conclusión

Los resultados de esta revisión sistemática con metanálisis indican que, respecto del uso de placebo, la calidad subjetiva y objetiva del sueño mejora de manera significativa en respuesta al tratamiento con melatonina; con una buena tolerancia. Esto convierte a la melatonina en una buena opción para tratar el insomnio en la EP. En cambio, no se comprobaron efectos significativos sobre la somnolencia diurna excesiva, valorada con la ESS. Se requieren estudios a gran escala para establecer conclusiones definitivas acerca de los efectos de la melatonina, en pacientes con EP y trastornos del sueño.