

MELATONINA

García Palomo M, Rubio Salvador A R. FEA Farmacia. Servicio de Farmacia, Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

Melatonina es una hormona natural recientemente aprobada por la EMEA para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario en pacientes mayores de 55 años, aunque todavía no existe notificación de comercialización. Parece ser bien tolerada y no ha demostrado tener efectos de rebote ni dependencia como otros fármacos utilizados para el tratamiento del insomnio. Sin embargo, no existen estudios comparativos con otros fármacos autorizados para esta misma indicación, y la eficacia y seguridad a largo plazo aún están por demostrar.

INDICACIONES (1)

Melatonina está indicado, en monoterapia, para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario caracterizado por un sueño de mala calidad en pacientes mayores de 55 años.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1)

La dosis recomendada es de 2 mg vía oral 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 3 semanas. Los comprimidos deberán tragarse enteros.

Uso en niños. No hay datos de seguridad y eficacia en niños menores de 18 años. Uso no recomendado.

Insuficiencia renal. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de melatonina. La administración de melatonina a estos pacientes debe hacerse con precaución.

Insuficiencia hepática. Se produce un notable aumento de la concentración de melatonina endógena en las horas diurnas debido al menor aclaramiento en los pacientes con insuficiencia hepática. Uso no recomendado.

MECANISMO DE ACCIÓN (1)

La melatonina es una hormona natural producida por la glándula pineal que está relacionada estructuralmente con la serotonina. Desde el punto de vista fisiológico, la secreción de melatonina aumenta poco después del anochecer, alcanza su pico máximo entre las 2 y las 4 de la madrugada y disminuye durante la segunda mitad de la noche. La melatonina se asocia al control de los ritmos circadianos y a la adaptación al ciclo de luz-oscuridad. También se asocia a un efecto hipnótico y a una mayor propensión al sueño. Se cree que la actividad de la melatonina en los receptores MT1, MT2 y MT3 contribuye a sus propiedades estimulantes del sueño, ya que dichos receptores intervienen en la regulación del ritmo circadiano y el sueño.

FARMACOCINÉTICA (1)

Presenta absorción completa vía oral en adultos, disminuyendo hasta en un 50% en los ancianos. La biodisponibilidad es del 15%, aproximadamente, porque presenta un significativo metabolismo de primer paso (85%). Los alimentos retrasan su absorción.

La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* es, aproximadamente, del 60%. Se metaboliza por el citocromo P450.

Presenta una semivida de 3,5 - 4 horas. La eliminación tiene lugar por excreción renal.

EFICACIA CLÍNICA (2 - 5)

Se han publicado dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados frente a placebo que ensayaban la eficacia de melatonina en pacientes con insomnio primario (2,3).

El insomnio primario o psicofisiológico es la dificultad para iniciar o mantener el sueño o la presencia de un sueño no reparador que causa un importante malestar o dificultad en la actividad diurna, durante al menos un mes, y que no se debe a ninguna causa de origen médico o psiquiátrico. Se produce entre un 12 - 15% de pacientes con insomnio crónico (4). El tratamiento del insomnio primario debe ir encaminado a mejorar la cantidad y calidad del sueño, así como mejorar el estado de alerta y concentración diurnos con los mínimos efectos adversos posibles. La mayor parte de los expertos recomiendan comenzar con terapias no farmacológicas (terapia cognitivo conductual), que por otra parte son las que mayor grado de evidencia presentan (5).

Los dos ensayos clínicos citados estudiaban la utilización de melatonina 2 mg de liberación prolongada, durante 3 semanas de tratamiento en pacientes mayores de 55 años con diagnóstico de insomnio primario (2,3). Ambos ensayos clínicos se realizaban frente a placebo, y no frente a otras alternativas para el insomnio. El objetivo primario de estos estudios era evaluar tanto la mejora en la calidad del sueño como el estado de alerta. Para ello se utilizaron varias escalas y cuestionarios de evaluación, que medían tanto la calidad del sueño como el estado de alerta al despertar.

El primero de estos estudios (n=334) utilizó la escala LSEQ (Leeds Sleep Evaluation Questionnaire) para demostrar una tasa de respondedores en el grupo de melatonina de un 26%, comparada con un 15% de respondedores en el grupo placebo (p=0,014) (2).

En el segundo estudio (n=170) melatonina también demostró mejorar significativamente la calidad del sueño frente a placebo, utilizando la misma escala que el estudio anterior (p=0,047), así como el estado de alerta al despertar (p=0,002) (3).

SEGURIDAD (1, 2, 3, 6)

En los ensayos clínicos citados anteriormente (2,3), no había evidencia de insomnio de rebote o efectos de retirada tras la interrupción del tratamiento con melatonina. La incidencia de efectos adversos fue baja y la mayor parte de ellos fueron leves.

Los efectos adversos más comunes fueron cefalea, faringitis, dolor de espalda y astenia (1).

Aunque la melatonina parece ser bien tolerada, en estudios a corto plazo, su seguridad a largo plazo aún no ha sido establecida (6).

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES (1)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Puede causar somnolencia, por lo que el producto debe utilizarse con precaución si existe la posibilidad de que los efectos de la somnolencia se asocien a un riesgo para la seguridad.

No se recomienda usar melatonina en pacientes con enfermedades autoinmunes, puesto que no se dispone de datos clínicos sobre su uso.

Los pacientes que presenten intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES (1)

Se debe extremar la precaución en pacientes tratados con fluvoxamina, ya que incrementa las concentraciones de melatonina. Esta combinación debe evitarse.

Se debe utilizar con precaución en pacientes en tratamiento con 5- u 8- metoxipsoraleno o con cimetidina, ya que aumenta la concentración de melatonina al inhibir su metabolismo.

El consumo de tabaco, así como la carbamazepina o la rifampicina, pueden reducir la concentración plasmática de melatonina.

Se deben utilizar con precaución tanto los estrógenos como las quinolonas en pacientes tratados con melatonina, ya que producen un aumento de la concentración de la misma por inhibición de su metabolismo.

No debe ingerirse alcohol junto con melatonina, ya que reduce la eficacia del medicamento en el sueño.

La melatonina puede potenciar las propiedades sedantes de las benzodiacepinas y de los hipnóticos no benzodiacepínicos, tales como zaleplón, zolpidem y zopiclona.

La administración conjunta de melatonina con tioridazina e imipramina aumentó la sensación de tranquilidad y la dificultad para realizar tareas, e incrementó la sensación de "confusión mental" en comparación con la administración de monoterapia.

CONCLUSIONES

1. Melatonina ha sido aprobado por la EMEA para el tratamiento del insomnio primario en adultos mayores de 55 años, aunque hasta la fecha no hay notificación de comercialización.
2. No existen, hasta la fecha, ensayos clínicos de melatonina frente al resto de alternativas autorizadas para el insomnio.
3. Aunque la melatonina parece ser bien tolerada en estudios a corto plazo, su seguridad a largo plazo aún no ha sido establecida.

Tabla 1: Fármacos con indicación aprobada para el tratamiento del insomnio [modificada de ref. (5)]

Principio activo	Dosis / 24h	Efectos adversos	Coste / día (PVP + IVA) (€)
Melatonina (Circadin®)	2 mg (máx. 3 semanas)	Cefalea, faringitis, dolor de espalda, astenia.	---
Zolpidem (Zolpidem EFG)	5 - 10 mg (máx. 4 semanas)	Somnolencia residual, mareos, náuseas, vómitos, cefaleas, astenia, amnesia anterógrada, depresión, ansiedad y pesadillas.	0,1
Zaleplon (Sonata®)	5 - 10 mg (máx. 2 semanas)	Cefaleas leves, astenia, somnolencia, vértigos, amnesia anterógrada, depresión, dependencia.	0,28 - 0,42
Difenhidramina (Benadryl®, Soñodor®)	50 mg	Somnolencia y fenómenos anticolinérgicos.	0,29 - 0,44
Doxilamina (Dormidina®)	12,5 - 25 mg	Somnolencia y fenómenos anticolinérgicos.	0,39
Lorazepam (Lorazepam EFG)	1 - 2 mg (máx. 4 semanas)	Amnesia, dependencia, depresión, reacciones psiquiátricas y paradójicas.	0,05 - 0,11
Lormetazepam (Lormetazepam EFG)	1 - 2 mg (máx. 4 semanas)	Dependencia, insomnio de rebote, ansiedad, amnesia, reacciones psiquiátricas y paradójicas.	0,06 - 0,11
Zopiclona (Limovan®, Siaten®, Zopicalma®, Datolan®)	7,5 mg (máx. 4 semanas)	Dependencia, insomnio de rebote, ansiedad, amnesia, reacciones psiquiátricas y paradójicas, sonambulismo y comportamientos asociados.	0,11
Triazolam (Halcion®)	0,125 - 0,250 mg (máx. 10 días)	Somnolencia, confusión, ataxia, mareos, sedación, cefalea, depresión, desorientación, disfasia o disartria, reducción de la concentración, temblor, cambios en la libido, incontinencia urinaria, retención urinaria, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca, hipersalivación, dolor epigástrico.	0,08 - 0,16

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica CIRCADIN®. AGEMED. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en <http://www.agemed.es>. Acceso noviembre de 2008.
2. Wade AG, Ford I, Crawford G, McMahon AD, Nir T, Laudon M et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(10):2597-605.
3. Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res.* 2007;16(4):372-80.
4. Sateia MJ, Nowell PD. Insomnia. *Lancet.* 2004;364:1959-73.
5. Ramakrishnan K, Scheid DC. Treatment options for insomnia. *Am Fam Physician.* 2007;76(4):517-26. Disponible en www.aafp.org/afp.
6. Regional Drug and Therapeutic Center. New Drug evaluation. NHS. Melatonin for sleep disorder in adults. N°91. August 2008.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Gómez Rebenaque R, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E, Sánchez Cruzado M.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142-2000