

MELATONINA: ALGUNAS IDEAS SOBRE SU USO EN PEDIATRIA

Gonzalo Pin Arboledas
Unidad Valenciana del Sueño
Hospital Quirón Valencia

Introducción:

El reloj circadiano (o relojes circadianos) es una de las funciones biológicas más indispensables para los organismos vivos y actúa como un regulador multifuncional que ajusta el sistema homeostático que incluye la vigila-sueño, secreciones hormonales y otras varias funciones del organismo. Los Ritmos Biológicos estudiados bajo la disciplina de la Cronobiología, no constituyen un fenómeno casual ni un seguimiento pasivo de las condiciones ambientales, forman parte de una adaptación al entorno que es fundamental para la supervivencia de las especies.

Breve recuerdo de la Melatonina

Fue descubierta en 1958 por Aaron Lerner, dermatólogo americano que buscaba un factor que pudiese ser responsable del vitíligo de humanos (1); representa una de las primeras señales biológicas que aparecieron sobre la tierra (2) y es el principal producto de la glándula pineal.

a) Síntesis y distribución:

Se sintetiza fundamentalmente en la glándula pineal durante la fase oscura en todas las especies estudiadas representando el código químico de la noche y siendo su función principal, aunque no la única, la regulación del ritmo circadiano. La biosíntesis de los metoxi-indoles en general está controlada por un impulso nervioso simpático que les imprime un ritmo circadiano sincronizado con el ciclo luz-oscuridad y que a su vez es modulado por las hormonas circulantes (3). El neurotransmisor que regula el ascenso nocturno de la producción de la melatonina es la noradrenalina (NE). El número de receptores beta sobre la membrana de los pinealocitos se incrementa por la noche permitiendo, presumiblemente, la máxima acción de la NE con el resultado de estimular la liberación de melatonina. La NE liberada inicialmente actúa con los receptores beta1 que conducen a un rápido aumento en la conversión de Serotonina en melatonina (4).

Para la síntesis de la melatonina el triptófano es hidroxilado a 5-hidroxitriptófano que a su vez es descarboxilado a 5-hidroxitriptamina (serotonina). La serotonina es convertida en el precursor de la melatonina N-acetilserotonina por el enzima N-acetiltransferasa. La N-acetilserotonina, vía el enzima hidroxindol-o-metiltransferasa, es convertida en melatonina.

Una vez sintetizada no se almacena y pasa a los capilares y líquido cefalorraquídeo (la concentración en el LCR es 30-40 veces la del plasma, concentración que disminuye rápidamente a medida que se aleja de la glándula pineal). Presenta un ritmo circadiano de secreción que está presente en muchos vertebrados, independientemente de que su actividad máxima sea durante el día o durante la noche.

Otros órganos donde se sintetiza la melatonina y que justifica su influencia en diferentes funciones fisiológicas (por ejemplo modulación del sistema inmunitario a través de su función paracrina) son (5):

- La retina.
- Tracto gastrointestinal: su contenido en melatonina excede en varios cientos al contenido de la glándula pineal en melatonina. La melatonina presente en el tracto gastrointestinal y liberada tras la ingestión de alimentos ricos en triptófano inhibe la contracción del músculo liso del estómago, ileon y colon así como que ocasiona un aumento de la secreción bicarbonato en la mucosa del duodeno protegiendo al duodeno de la secreción ácida del estómago.
- Piel
- Médula ósea.
- Linfocitos.

Una vez sintetizada, se segrega desde la glándula pineal por difusión simple contribuyendo su alta lipolabilidad (aunque también presenta hidrolabilidad) a su fácil difusión pasiva a través de las membranas celulares. Atraviesa la barrera hematoencefálica.

La biodisponibilidad oral es buena; las dosis actualmente recomendadas (1-5 mg) producen en 1 hora concentraciones plasmáticas que son de 10 a 100 veces mayores que las del pico máximo nocturno, para descender a los valores normales en 4-8 horas (vía oral tienen una vida media de 3 horas 45 minutos (6)). Dosis bajas (0,1- 0,3 mg) administradas durante el día producen niveles que están dentro del intervalo normal nocturno. Tras su administración además de en sangre, saliva y orina, la melatonina se detecta en LCR (con concentraciones muy superiores a sangre), en la cámara anterior del ojo (niveles semejantes a sangre) así como en semen, líquido amniótico, leche materna y folículos preovulatorios (7).

Tiene un patrón bifásico de eliminación. Alrededor del 90% es eliminada a través del hígado y una pequeña proporción no metabolizada por la orina. Las patologías hepáticas o renales alteran la tasa de “clearance”.

b) Ontogenia de la melatonina:

Los pinealocitos fetales son capaces de sintetizar melatonina desde la 26 semanas de gestación; ahora bien, a pesar de que la melatonina está presente en el plasma del R.N, el ritmo circadiano de la melatonina no existe al nacimiento. Aparece entre las 9 y las 12 semanas de edad y está completamente establecido a los 5-6 meses de edad (6) aunque se ha observado la existencia de ritmos semi-circadiano y circadianos ya a la tercera semana de vida, y a partir de entre la sexta y la duodécima se inicia el aumento gradual de la amplitud del ritmo hacia la instauración del ritmo circadiano (8).

De manera, que el intervalo semanal donde se produce el inicio del cambio de los ritmos ultradianos a circadianos se encuentra entre la cuarta y séptima semana y la consolidación del mismo es alcanzado entre la undécima y duodécima semana de vida.

En la maduración de los ritmos existen una serie de influencias de la madre que empiezan en la etapa fetal y del ambiente, como son la luz y el acceso a la comida.

Alcanza sus niveles máximos a los 1.-3 años con valores plasmáticos de alrededor 250 pg/ml. Los niveles plasmáticos comienzan a descender justo antes de la pubertad con valores plasmáticos de alrededor 100 pg/ml en el adulto (9). Existe una marcada variabilidad interindividual de la producción de melatonina por la glándula pineal.

Esta evolución lleva a plantear que la glándula pineal desempeña su función primordial durante la edad pediátrica y, por ello, el especial cuidado que se debería tener en el manejo de su principal producto (la melatonina) dato que se apoya más si cabe en el descenso brusco de la concentración sérica de melatonina varios años antes del inicio puberal, coincidiendo con la adrenarquia junto con su descenso mantenido posterior que facilitaría la aparición de la pubertad.

USO DE LA MELATONINA EXÓGENA EN PATOLOGÍA DEL SUEÑO EN NIÑOS CON DESARROLLO NEUROLOGICO DENTRO DE LA NORMALIDAD

Aunque la introducción del uso de la melatonina en el tratamiento de los problemas del sueño en niños con problemas del desarrollo fue en 1994, todavía **carecemos de estudios a largo plazo sobre su seguridad**. Algunos indicios apuntan a que la eficacia terapéutica de la melatonina exógena exige como requisito la presencia de una reducción de la melatonina endógena.

Cuando se administra la melatonina, ésta actúa como una sustancia cronobiológica con propiedades hipnóticas.

En los niños con insomnio de inicio, sin retraso de DLMO, que reciben melatonina la supresión del tratamiento ocasiona, al cabo de una semana, una vuelta al problema inicial en más del 90% de los casos. Esto sugiere que los efectos cronobiológicos de la melatonina sólo se mantienen con su uso continuado, de manera que la necesidad de mantener el avance de fase solo desaparece en el 8% de los que han recibido tratamiento durante 4 años ⁽¹⁰⁾.

Los efectos de la melatonina exógena sobre el sueño los podemos resumir en:

- En sujetos normales, dosis de 1 – 3 mgrs producen un aumento significativo de la latencia REM comparada con placebo .

- Disminuye la latencia de inicio de sueño más en niños que en adultos:

- < 17 años: -17.0 minutos (95% IC: 33,5-0.5)

- 18-65 años: -11.2 minutos (95% IC: -22,7-5.4)

Esta disminución de la latencia de inicio de sueño es significativa en los pacientes con S. de Retraso de Fase mientras que en los pacientes con insomnio es clínicamente insignificante

- No tiene efecto sobre la calidad del sueño, tiempo de vigilia intrasueño, tiempo total de sueño o porcentaje de sueño REM.

- No tiene efecto sobre la latencia de sueño en pacientes con alteraciones del sueño secundarias a otras patologías. En este aspecto el efecto de la melatonina no difiere entre niños y adultos ni varía con la dosis utilizada o la duración del tratamiento.

Las personas con despertar precoz pueden presentar dos situaciones:

- Tienen un reloj circadiano que cicla más rápido.

- Presentan una más rápida acumulación de la presión homeostática de sueño.

La melatonina actúa como **agente cronobiológico (sincronizador interno) estabilizando y reforzando los ritmos biológicos (ritmo vigilia-sueño, temperatura corporal, cortisol...)** más que como un hipnótico; no altera el tiempo total de sueño. Este efecto cronobiológico que propicia la reorganización de las fases de sueño depende en gran medida del momento de su administración. Cuando se administra por la tarde y en la primera parte de la noche adelanta la fase de sueño, mientras que la administración en la segunda parte de la noche o la mañana retrasa la fase de sueño. La dosis de melatonina que produce estos cambios de fase varía de 0.5 a 10 mgrs;

dependiendo, sólo en parte, la magnitud del cambio de fase de la dosis. Este cambio de fase se atribuye a la acción del receptor MT2 de la melatonina que está presente en el SNC y su influencia directa en la actividad eléctrica y metabólica cerebral. En el tratamiento del SRF es más efectiva cuando se administra 5 horas antes del inicio de la secreción de melatonina o 7 horas antes del inicio de sueño. Como la melatonina cruza la barrera placentaria, es posible que juegue un papel en la regulación biológica del feto⁽³⁾.

Dosificación y momento de administración:

a) Uso hipnótico:

Nos interesa su papel hipnótico más que su capacidad cronoreguladora. En estas circunstancias de insomnio de inicio (no de SRF) la melatonina debe administrarse cada noche a la misma hora de reloj, entre 30 y 60 minutos antes de la hora en la que hayamos decidido que el niño duerma. Si por cualquier circunstancia (olvido, fiesta...) no se puede administrar a esa hora se suprimirá la dosis de ese día.

No se ha establecido un consenso sobre la dosis óptima de melatonina para promover el sueño del niño debido, probablemente a las variaciones en los niveles basales de melatonina y a que las preparaciones orales de melatonina difieren en términos de la biodisponibilidad. La dosis más recomendada en niños con alteraciones neurológicas oscila entre 3-15 mgrs. En niños sin alteraciones neurológicas, Jan et al sugieren iniciar con dosis menores de 1-3 mgrs en lactantes y preescolares y 2.5-5 mgrs en niños mayores y gradualmente ajustar la dosis según la respuesta⁽¹¹⁾. Si la dosis es muy baja puede no ser eficaz pero si, al contrario, es demasiado alta desaparecen los efectos cronobiológicos permaneciendo sólo los hipnóticos^(12,13)

b) Uno como regulador circadiano (niños con retraso de inicio de la secreción endógena de melatonina o S. de Retraso de Fase):

En estas situaciones nos interesa más su papel como “adelantador” del momento de la secreción de melatonina endógena que su papel como hipnótico. Será un factor más determinante del éxito terapéutico el momento de la administración que la dosis a administrar.

El cambio del momento de secreción de melatonina se correlaciona significativamente con el momento circadiano de la administración de la melatonina y con el ángulo de diferencia de fase o PAD (PAD: refleja la distancia en tiempo entre el DLMO basal y el momento basal medio de inicio de sueño) y no con el momento de reloj horario de la administración. Esto es, la magnitud del cambio en el inicio del sueño se relaciona menos con la dosis y más con el momento circadiano de la administración por lo que es necesario determinar previamente al uso de la melatonina el DLMO (mediante agenda o diario libre de sueño en AP sabiendo que se produce aproximadamente 2 horas antes del inicio de sueño espontáneo o melatonina salival o sus metabolitos urinarios a nivel hospitalario).

La administración en un momento circadiano inadecuado puede empeorar el cuadro en lugar de mejorarlo. Así, el avance en la hora de inicio de sueño es de alrededor de 0:19 minutos por cada 1 hora de intervalo entre la administración de la melatonina y el DLMO previo al inicio del tratamiento encontrándose que si la melatonina es administrada entre 4 y 6 horas antes de este DLMO previo, produciremos el mayor avance a la hora de inicio de sueño mientras que si administramos la melatonina 0:46 minutos antes o menos del DLMO inicial empeoraremos la situación especialmente cuando el DLMO es más tarde de las 19:32.⁽¹⁴⁾ El problema en estas situaciones es ajustar la dosis para disminuir los efectos hipnóticos de la melatonina evitando producir somnolencia en horas en las que los niños deben estar alerta (tareas escolares...)

En todos los casos su administración debe ir acompañada de medidas de mejora de la higiene y rutinas de sueño.

Efectos secundarios y seguridad de la melatonina exógena:

Se dispone de **datos en niños mayores de tres años con seguimiento de dos años**; en niños menores de dos años no existen datos sobre su seguridad con seguimientos mayores de tres meses.

La melatonina exógena es bien tolerada. En la mayoría de los estudios clínicos y series de casos no se han detectado efectos adversos significativamente diferentes al placebo. Entre estos efectos se han señalado la aparición de: náusea (1.5%), cefalea (7.8%), mareo (4.0), somnolencia (20.33%), catarro (1%).

Estos efectos secundarios no varían con la dosis, la presencia o ausencia de alteración del sueño, tipo de alteración del sueño, duración del tratamiento, sexo, edad (>1 año), formulación de la melatonina o medicación concurrente.

La mayoría de los estudios evalúan la seguridad a corto plazo mientras que hay dudas teóricas, aunque no constatadas por estudios, sobre el efecto de la melatonina en el sistema endocrino al existir receptores de la melatonina en las glándulas adrenales y en los ovarios ^(27,28).

Los estudios sobre seguridad tienen N pequeñas (media de 62). Este tamaño muestral influye en los resultados con un incremento del error estándar.

AÑO	N	EDAD	% VARONES	ENFERMEDAD	DOSIS	DURACIÓN	TIPO ESTUDIO
1996.Camfield	6	8.8 a (3-13)	67	Alt. desarrollo	0.5- 1.0 mg	10 semanas	Randomizado
2001. Dodge	17	7.4 a (1-15)	¿?	Alt. desarrollo	5 mg	10 semanas	Randomizado
1998. McArthur	9	10.1 a	¿?	S. de Rett	2.5-7.5 mg	4 semanas	Randomizado
2009.Wirojanan	12	7 a (2-15)	¿?	Autismo	3 mg	4 semanas	Randomizado

Recomendaciones para su uso en la edad pediátrica:

La melatonina se recomienda, en ocasiones, para facilitar el inicio del sueño cuando éste está dificultado por alteración del ritmo vigilia-sueño.

Por grupos de edad sus recomendaciones son:

- Niños menores de 6 meses: No se recomienda su utilización.
- Niños de 6 a 12 meses de edad:

Eficacia: Su eficacia como regulador del ritmo circadiano del sueño ha sido demostrada.

Duración de su uso: No se recomienda su uso más allá de cuatro semanas.

Su utilización debe estar indicada y supervisada por su médico pediatra o por un médico experto en sueño.

Seguridad: No existen datos científicos sobre la ausencia de efectos secundarios más allá de pasados tres meses después de finalizada su utilización.

- Niños de 1 a 3 años:

Eficacia: Su eficacia como regulador del ritmo circadiano del sueño ha sido demostrada.

Seguridad: Su seguridad a corto plazo (tres meses después de finalizado su uso) está demostrada. No se disponen datos de seguimiento sobre su seguridad y ausencia de efectos secundarios a más largo plazo.

Su utilización debe estar indicada y supervisada por su médico pediatra o por un médico experto en sueño. Este debe indicar y controlar la duración de la recomendación.

- Niños mayores de tres años:

Eficacia: Su eficacia como regulador del sueño ha sido demostrada.

Su utilización debe estar indicada y supervisada por su médico pediatra o por un médico experto en sueño. Este debe indicar y controlar la duración de la recomendación.

Seguridad: No se han visto efectos secundarios no deseados durante los primeros 3 años de seguimiento tras finalizar el tratamiento. No existen datos a más largo plazo.

e) La eficacia y la seguridad de la melatonina a largo plazo en adultos está demostrada.

El uso de la melatonina siempre debe estar acompañado del control de las condiciones ambientales del sueño y de los cambios de actitudes y hábitos de sueño y régimen de vida que se consideren oportunos.

La cantidad de melatonina habitualmente recomendada oscila de 1 a 3 mgr al día. Dada la diversidad de sus funciones y el desconocimiento de la seguridad de su uso a medio o largo plazo, no es adecuado ni saludable aumentar, sin indicación y control de su pediatra o del médico experto en sueño, la dosis recomendada de melatonina.

Conclusión:

La eficacia de la melatonina como agente cronobiológico, así como la buena tolerancia de las preparaciones de melatonina están demostradas. Sin embargo, a pesar de que un agente con tan múltiples acciones y receptores en casi todos los órganos de la economía puede tener efectos secundarios, éstos todavía no se han investigado a medio y largo plazo en el niño.

Los escasos estudios sobre el uso de la melatonina en niños (mayores de 1 año) sugieren que la melatonina puede ayudar a reducir la latencia de sueño de los niños con problemas de sueño; sin embargo, la generalización de estos hallazgos es problemática por los pequeños tamaños muestrales y el escaso tiempo de seguimiento (menor de tres años).

La generalización de su uso clínico para el tratamiento del S. de retraso de fase o del insomnio en niños por otra parte sanos, debería ir precedida de la realización de amplios estudios controlados que determinen la seguridad a corto, medio y largo plazo además de su eficacia en la población pediátrica (especialmente en menores de 3 años). Estos estudios son de la máxima importancia en la edad pediátrica donde la melatonina (como indica su ontogenia) parece tener un papel más determinante que en etapas posteriores

Una molécula con tal diversidad de funciones a nivel cronobiológico, endocrino, inmunológico, nutricional, cardiovascular... etc, de la que todavía se desconocen, especialmente en niños menores de 3 años, muchos de sus efectos terapéuticos y/o posibles efectos secundarios a medio y largo plazo, no debería posicionarse en el mercado español como un suplemento nutricional y, con ello, fuera del control directo del pediatra o del médico experto en sueño de manera que se impide o dificulta el necesario control de su uso en cuanto a dosis, indicaciones y duración del tratamiento.

1.Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. J Am Chem Soc 1958; 80:2587.

2. Claustrat B, Brun J & Chazot G (2005) The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 9, 11–24.
3. Claustrat B, Brun J & Chazot G The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev*.2005; 9: 11–24
4. Muñoz-Hoyos A, Rodríguez T, Molina A, Garcia J, Escames G, Martín M. Regulación de la síntesis de la melatonina. En *Melatonina. Realidad actual y posibilidades futuras en Pediatría*. Editor: A. Muñoz Hoyos. Jaen. 2002: 93-122
5. Pandi-Perumal S. R., Srinivasan V., Maestroni G. J. M. Cardinali D. P, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin. Nature's most versatile biological signal? *FEBS Journal* 273 (2006) 2813–2838.
6. Mila Macchia M, Bruce J N Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2004;25: 177–195
7. Mila Macchia M, Bruce J N Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Frontiers in Neuroendocrinology* 25 (2004) 177–195.
8. Nishihara K., Horiuchi S., Eto H., Uchida S. The development of infants circadian restactivity rhythm and mothers rhythm. *Physiology & Behavior*.2002;77.:91-98.
9. Waldhauser F, Weiszenbacher G, Tatzler E *et al*. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66(3):648-52.
10. Hoebert M, van der Heijden KB, van Geijlswijk IM, Smits MG, authors. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *J Pineal Res*. 2009;47:1–7
11. Gitto E, Aversa S, Reiter R, Barberi I, Pellegrino S. Update on the use of melatonin in pediatrics. *J. Pineal Res* 2010. Doi: 10.1111/j.1600-070X.2010.00814.x
12. Lewy AJ, Emens JS, Sack RL, Hasler BP, Bernert RA, authors. Low, but not high, doses of melatonin entrained a free-running blind person with a long circadian period. *Chronobiol Int*. 2002;19:649–58.
13. Wise ME, author. Does melatonin improve sleep? Muddles with melatonin. *BMJ*. 2006;332:550
14. Smits et al. *Journal Sleep Research*.2005;14(2):187-194