



Publicado en Internet:
27-febrero-2024

Ignacio J. Cruz Navarro:
ignaciocruznav@gmail.com

Editorial

A vueltas con la melatonina

Ignacio J. Cruz Navarro

Pediatra. CS Montequinto. Dos Hermanas. Sevilla.
Coordinador del Grupo de Trabajo de Sueño de la AEpap. España.

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es una hormona ubicua, pues se encuentra en todas las especies animales, incluidos los seres humanos, y también en plantas, hongos y bacterias, así como en algunas algas, en concentraciones que varían en función del ciclo diurno/nocturno. Su estructura es siempre la misma, sin la más mínima modificación ni en relación al organismo en que se encuentra ni en relación al momento evolutivo; pocas moléculas poseen esta cualidad. La melatonina se sintetiza a partir del neurotransmisor serotonina, principalmente en la glándula pineal (en el lugar de máxima protección a nivel craneal, circunstancia que en opinión de expertos antropólogos y evolucionistas no puede ser gratuita) y participa en una gran variedad de procesos celulares, neurofisiológicos y neuroendocrinos, en particular en la regulación del ciclo sueño-vigilia, pues posee efecto hipnótico y cronorregulador.

En 1958 el médico dermatólogo Aaron B. Lerner y sus colaboradores en la Universidad de Yale (EE. UU.) aislaron la hormona de extractos de la glándula pineal bovina¹. En la década de 1970 se demostró que la producción de melatonina muestra un ritmo circadiano en la glándula pineal del ser humano. El descubrimiento de que la melatonina

es un antioxidante se llevó a cabo en 1993, y la primera autorización para su uso como auxiliar para mejorar el sueño se otorgó a Richard Wurtman, del Massachusetts Institute of Technology (MIT), en 1995. Desde entonces ha sido estudiada como un tratamiento potencial en multitud de enfermedades y trastornos: patología ocular (degeneración macular, glaucoma), reflujo gastroesofágico y como protector de la mucosa gástrica, enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, cefalea, tinnitus, epilepsia, cáncer, trastornos de la inmunidad, enfermedades cardiovasculares, diabetes, artritis reumatoide, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, depresión y otros trastornos mentales, como tratamiento complementario en anestesia, hemodiálisis, fertilización *in vitro* y atención neonatal y en alteraciones del sueño (insomnio y trastornos del ritmo circadiano), entre otros². La producción científica en torno a esta hormona es enorme (32 644 resultados en el buscador PubMed; de ellos, 1023 en la búsqueda acotada *melatonin* y *sleep* entre 0 y 18 años de edad), y no lo es menos la polémica en cuanto a sus indicaciones y usos clínicos.

La melatonina ha demostrado su eficacia en la mejora del sueño de niños con problemas (invidentes,

Cómo citar este artículo: Cruz Navarro IJ. A vueltas con la melatonina. Rev Pediatr Aten Primaria. 2024;26:11-4. <https://doi.org/10.60147/64088ac4>

autismo³, trastorno por déficit de atención e hiperactividad [TDAH] y trastornos del neurodesarrollo⁴) en estudios a medio y largo plazo con escasos efectos secundarios de importancia, mientras que su recomendación en el insomnio y trastornos del ritmo circadiano de niños y adolescentes con desarrollo neurológico normal se basa en estudios menos extensos en número de participantes y en tiempo de tratamiento^{5,6}. Los consensos y guías clínicas sobre el insomnio infantil⁷⁻⁹ coinciden en que el primer paso de tratamiento, tras una adecuada valoración diagnóstica, debe ser el tratamiento no farmacológico, basado en terapia cognitivo conductual asociada a normas de higiene de sueño.

Es una hormona natural, no inventada por el hombre, por lo que no puede ser patentada. Así, resulta en principio poco atractiva para ser investigada y comercializada como medicamento por la industria farmacéutica, dejando la actual legislación la puerta abierta a su producción y comercialización como complemento alimenticio siempre que la cantidad de melatonina por dosis diaria no supere los 2 mg; en caso contrario, es considerado un medicamento que precisa de control y supervisión médica. Los laboratorios farmacéuticos parecen estar más interesados en desarrollar análogos de la melatonina no más potentes, pero sí muchísimo más caros y por supuesto patentables que en la comercialización de la melatonina como fármaco.

Las ventas de melatonina en los EE. UU. aumentaron más del 1300% entre 2003 y 2018 (de 62 a 821 millones de dólares)¹⁰. El número de personas que tomaron melatonina se multiplicó por cinco en este país entre los años 2000 y 2017¹¹. De acuerdo con la revista *Transparency Market Research*, el consumo de melatonina sintética en el mundo fue de unas 400 toneladas en 2019, lo que supuso aproximadamente 1300 millones de dólares. En España probablemente la tendencia sea similar, existiendo en el mercado multitud de productos y presentaciones de melatonina de venta libre, en muchos casos junto a otras sustancias, tal y como se recoge en el artículo publicado en esta revista por Domínguez León *et al.*¹². El insomnio infantil se ha convertido en un negocio.

La falta de consideración de la melatonina como medicamento conlleva varios problemas en cuanto a su uso clínico: en primer lugar, las familias recurren a su administración ante cualquier problema de sueño de sus hijos sin la necesaria e imprescindible evaluación por el pediatra para asegurarse de que se trata de un insomnio infantil, sin la adopción de las primeras medidas que deben tomarse (higiene de sueño, terapia conductual) y sin el control de posología, momento y hora de la administración y duración del tratamiento.

Por otro lado, estas melatoninas comercializadas como complementos alimenticios no se someten a unos controles en su producción tan exhaustivos como los exigidos a los fármacos. En un reciente estudio se analizaron 30 suplementos comerciales de melatonina, encontrándose que el contenido de esta oscilaba entre -83% y +478% del contenido indicado en la etiqueta, con una variabilidad entre los lotes del mismo producto de hasta en un 465%, y se encontró que un 26% contenía serotonina¹³.

Además, los laboratorios no se ven en la necesidad de realizar ensayos clínicos que avalen su eficacia y su seguridad y ausencia de efectos secundarios (tal como llevan a cabo cuando comercializan un medicamento), por lo que a pesar de la ingente cantidad bibliográfica existente sobre la melatonina, los clínicos carecemos de amplios y bien diseñados estudios y de robustas certezas basadas en la evidencia en cuanto a sus indicaciones, posología y duración del tratamiento en los trastornos del sueño infantil. Así, los diferentes protocolos, guías de práctica clínica⁷ y consensos^{8,9} elaborados en nuestro país por las sociedades científicas y profesionales que trabajamos con niños y adolescentes sobre el uso de la melatonina en los trastornos del sueño en Pediatría han podido adolecer hasta ahora de una deseable amplia base experimental que los avale. Es necesario indicar, por otro lado, que se imponía la necesidad de dar una respuesta por parte de esas diferentes sociedades científicas a una realidad incuestionable: las familias tienen acceso libre a una hormona y la están usando sin ningún control médico en los problemas de sueño de sus hijas e hijos. Los pediatras necesitamos unas

directrices claras en el manejo del insomnio infantil, máxime teniendo en cuenta la insuficiente formación en esta materia en el pregrado y durante la especialización¹⁴.

Por último, pero no por ello menos importante, su dispensación y venta sin control médico, junto a la percepción de que la melatonina es “natural” y, por lo tanto, “está exenta de efectos secundarios”, lleva a su manejo sin las precauciones que se tienen de forma habitual con el resto de los medicamentos. Así, un análisis reciente publicado en *Morbidity and Mortality Weekly Report* indica que los casos de intoxicaciones pediátricas anuales por melatonina en EE. UU. aumentaron de 8000 casos en 2012 a más de 52 000 en 2021, y el 15% de los niños con sobredosis fueron hospitalizados, registrándose 2 casos de *exitus*¹⁵. Con estos antecedentes, el Comité de Seguridad Pública y el Comité Asesor de Concienciación Pública de la Academia Estadounidense de Medicina del Sueño publicaron una advertencia recomendando que la melatonina se maneje como cualquier otro medicamento y se mantenga fuera del alcance de los niños; y que, antes de comenzar el tratamiento con la melatonina o cualquier suplemento para sus hijos, los padres consulten con un profesional de la salud infantil para evaluar si las estrategias conductuales pueden ser más apropiadas.

En base a todo lo comentado previamente, el Grupo de Trabajo Pediatría de la Sociedad Española de Sueño (SES), junto a la Asociación Española de Pediatría (AEP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Neurología

Pediátrica (SENEP) propusieron en una carta enviada en septiembre de 2022 a la Dirección General de Salud Pública y a la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia lo siguiente: 1) limitar la libre dispensación de melatonina en formato adaptado para la población infantil, exigiendo receta médica para su adquisición; 2) financiación de los fármacos de melatonina de liberación prolongada para pacientes con trastornos neurológicos, no solo trastorno del espectro autista (TEA) y síndrome de Smith Magenis, sino también en otros trastornos del neurodesarrollo como la discapacidad intelectual, el TDAH y trastornos específicos del aprendizaje; y 3) un aumento del control de la calidad y composición de los productos con melatonina para la población infantil, garantizando tanto su composición como su biodisponibilidad.

Debemos regular el uso clínico de la melatonina e incrementar los ensayos clínicos sobre su uso en niños y adolescentes para poder dar directrices claras a los pediatras de cómo recomendar su uso a las familias en aquellas circunstancias y supuestos clínicos en que haya demostrado su eficacia y seguridad. Tal y como comenta en esta misma revista nuestro compañero y antiguo coordinador del Grupo de Trabajo de Sueño de la AEPap, Ramón Ugarte¹⁶, es labor del pediatra de Atención Primaria el manejo de los problemas de sueño del niño y adolescente sano (entre ellos, el insomnio y los trastornos del ritmo circadiano), y, aun subrayando que el manejo principal debe de ser el educacional y conductual, no podemos dejar de reconocer que la melatonina puede tener un papel relevante en algunos casos.

BIBLIOGRAFÍA

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(10):2587. <https://doi.org/10.1021/ja01543a060>
2. Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Tan DX, Reiter RJ. Clinical uses of melatonin: evaluation of human trials. *Curr Med Chem.* 2010;17(19):2070-95. <https://doi.org/10.2174/092986710791233689>
3. Xiong M, Li F, Liu Z, Xie X, Shen H, Li W, et al. Efficacy of Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Neuropediatrics.*

- 2023;54(3):167-73. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1761437>
4. Parker A, Beresford B, Dawson V, Elphick H, Fairhurst C, Hewitt C, *et al.* Oral melatonin for non-respiratory sleep disturbance in children with neurodisabilities: systematic review and meta-analyses. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(8):880-90. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14157>
 5. Choi K, Lee YJ, Park S, Je NK, Suh HS. Efficacy of melatonin for chronic insomnia: Systematic reviews and meta-analyses. *Sleep Med Rev.* 2022;66:101692. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2022.101692>
 6. Mombelli S, Bacaro V, Curati S, Berra F, Sforza M, Castronovo V, *et al.* Non-pharmacological and melatonin interventions for pediatric sleep initiation and maintenance problems: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2023;70:101806. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2023.101806>
 7. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo; 2011. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N.º 2009/8.
 8. Pin Arboledas G, Merino Andreu M, De la Calle Cabrera T, Hidalgo Vicario MI, Rodríguez Hernández PJ, Soto Insuga V, *et al.* Consenso sobre el uso de melatonina en niños y adolescentes con dificultades para iniciar el sueño [Consensus document on the clinical use of melatonin in children and adolescents with sleep-onset insomnia]. *An Pediatr (Barc).* 2014;81(5):328.e1-9. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.03.011>
 9. Pin Arboledas G, Soto Insuga V, Jurado Luque MJ, Fernandez Gomariz C, Hidalgo Vicario I, Lluich Rosello A, *et al.* Insomnio en niños y adolescentes. Documento de consenso [Insomnia in children and adolescents. A consensus document]. *An Pediatr (Barc).* 2017;86(3):165.e1-165.e11. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.06.005>
 10. Wunsch NG. Sales of melatonin 2020. New York, NY: Statista; 2021 [en línea] [consultado el 05/02/2024]. Disponible en www.statista.com/statistics/1267421/sales-of-melatonin-in-the-united-states/
 11. Li J, Somers VK, Xu H, López-Jiménez F, Covassin N. Trends in Use of Melatonin Supplements Among US Adults, 1999-2018. *JAMA.* 2022;327(5):483-85. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23652>
 12. Domínguez León V, Flores Méndez B, Coronel Rodríguez C. Melatonina en trastornos del sueño: comparación de distintos productos y revisión bibliográfica. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2024;26:[en prensa].
 13. Erland LA, Saxena PK. Melatonin Natural Health Products and Supplements: Presence of Serotonin and Significant Variability of Melatonin Content. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(2):275-81. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6462>
 14. Mindell JA, Bartle A, Ahn Y, Ramamurthy MB, Duy Huong HT, Kohyama J, *et al.* Sleep education in pediatric residency programs: a cross-cultural look. *BMC Res Notes* 2013;6:130. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-130>
 15. Lelak K, Vohra V, Neuman MI, Toce MS, Sethuraman U. Pediatric Melatonin Ingestions United States, 2012-2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(22):725-9. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7122a1.htm>
 16. Ugarte Libano R. Hablemos de la melatonina, aunque sea para mal. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2024;26:[en prensa].