

## **USO DE MELATONINA ORAL EN LA EDAD PEDIATRICA**

### 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 justifican 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 alcanzada 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 adrenarquía junto con su descenso mantenido posterior que facilitaría la aparición de la pubertad.

c) Funciones de la melatonina con evidencia científica:

Se han descrito dos tipos de receptores (ML1, ML2) responsables del efecto cronobiológico sobre el núcleo supraquiasmático que están presentes en varias áreas cerebrales (plexos coroideos, arterias cerebrales...) y en órganos periféricos como órganos linfoides, glándulas adrenales, corazón, pulmones, tracto gastrointestinal, glándulas mamarias, riñones, órganos reproductivos femeninos... de manera que, encontrar un órgano sin receptores melatonínicos constituye la excepción más que la regla.

La melatonina tiene acciones endocrinas, autocrinas y paracrinas; algunas de estas acciones están mediadas por receptores y otras son directas. Los efectos de la melatonina exógena son edad-dependientes.

Resumiendo, entre las acciones fisiológicas de la melatonina como molécula totipotente podemos destacar algunas (10):

- Facilita la propensión al sueño regulando del ritmo circadiano.
- Actúa sobre las funciones retinianas. Durante el día, las células fotorreceptoras de la retina se encuentran hiperpolarizadas y en reposo, mientras que con la oscuridad se activan y estimulan la vía retino-hipotálamo-espino-pineal; el resultado final es la liberación de noradrenalina por parte de las terminaciones simpáticas que inervan la glándula pineal. Al mismo tiempo modula la conductancia de la membrana de los bastones de la retina (11).
- Facilita la liberación de radicales libres.
- Colabora en el control del crecimiento tumoral.
- Tiene un papel en la protección ósea.
- Regulación de la secreción de bicarbonato por el tracto gastrointestinal.
- Facilita la regulación inmunidad.
- Tiene acción reguladora de la tensión arterial (El receptor ML1 tiene acción vasoconstrictora y el ML2 vasodilatadora)
- Puede modificar la función de los neurotransmisores del SNC, ya que se ha demostrado que los niveles de serotonina y ácido gamma aminobutírico (GABA) se incrementan en el cerebro tras la administración de la misma.

d) Efectos secundarios y seguridad de la melatonina exógena:

En la actualidad los datos disponibles sobre los efectos secundarios a medio y largo plazo de su uso en niños son escasos. Disponemos de datos en niños mayores de tres años con seguimiento de dos años, mientras que en niños menores de dos años carecemos en absoluto de datos sobre su seguridad con seguimientos mayores a tres meses.

El 18 % de una muestra de pacientes tratados presentó efectos secundarios a corto plazo que oscilan desde la aparición de náuseas, cefaleas, mareos... con una frecuencia que oscila de 20,33 al 1% (12)

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; sin embargo, a dosis de 8 mgrs o superiores se han descrito cefaleas, sedación y depresión transitoria (13) Una revisión sobre el uso de la melatonina en niños con alteraciones del desarrollo que incluye 6 estudios, encuentra una ausencia de evidencia para la seguridad a largo

plazo de la melatonina; uno de los estudios incluidos halla un incremento notable de eventos convulsivos con la administración de melatonina.

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 (14,15).

Los estudios sobre seguridad tienen N pequeñas (media de 62) ,este tamaño muestral influye en los resultados (16).

### **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. (17)

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.

Por todas estas razones, las Sociedades Científicas con especial dedicación a la Infancia y Adolescencia y a la Medicina del Sueño (Asociación Española de Pediatría -AEP, Sociedad Española de Sueño - SES, Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria -SEPEAP y la Asociación Española de Pediatría de Atención Pediátrica -AEPap), de manera conjunta instan al Ministerio de Sanidad e Igualdad a tomar las medidas que considere oportunas para que la distribución, en todo el territorio español, de los preparados farmacológicos de melatonina o los suplementos nutricionales cuyo componente sea la melatonina se realice a través de los cauces ordinarios (oficinas de farmacia) bajo el control del pediatra de atención primaria o el médico experto en sueño.

Estas Sociedades científicas, consideran que toda preparación de melatonina debe ir obligatoriamente acompañada de una hoja informativa en la que se expliquen y detallen sus usos, recomendaciones, dosificaciones así como la limitación de los conocimientos actuales de sus efectos sobre el desarrollo del niño a medio y largo plazo. Esta hoja informativa debería contener, al menos, los siguientes conceptos:

## **HOJA INFORMATIVA ACOMPAÑANTE A LAS FORMULACIONES DE MELATONINA**

### **¿Qué es la melatonina?**

La melatonina es una hormona producida, en su inmensa mayoría, en la glándula pineal del cerebro humano durante la fase oscura del día. Otros lugares donde se produce son el aparato gastrointestinal, los linfocitos, la retina, la médula ósea y la piel.

Se distribuye por todo el organismo, de manera que su influencia se extiende a la mayoría de los órganos del cuerpo humano.

Su presencia en la sangre no es constante: durante la fase de oscuridad del día la cantidad de melatonina en sangre es mayor y es menor durante la fase de luz del día (ritmo circadiano). Este ritmo se consolida a partir de los 5-6 meses de vida.

### **Acciones de la melatonina:**

La melatonina tiene como principal función facilitar el inicio del sueño regulando el ritmo vigilia-sueño.

Además tiene otras acciones: Actúa sobre las funciones retinianas del ojo, colabora en el control del crecimiento tumoral, tiene una acción protectora ósea, regula la acidez del tracto gastrointestinal, interviene en la regulación de la inmunidad, tiene acción reguladora de la tensión arterial, puede modificar la función de los neurotransmisores del sistema nervioso central...

### **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:

a) Niños menores de 6 meses: No se recomienda su utilización.

b) 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.

c) 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.

d) 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.

## **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; 80:2587.
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 infant circadian restactivity rhythm and mother's 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. Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, Hooton N, Tjosvold L, Hartling L, Baker G, Vohra S, Klassen T. Melatonin for Treatment of Sleep Disorders. Evidence Report/Technology Assessment No. 108. (Prepared by the University of Alberta Evidence-based Practice Center, under Contract No. 290-02-0023.) AHRQ Publication No. 05-E002-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. November 2004..
11. Cosci B., Longoni B. and Marchiafava P.L. Melatonin induces membrane conductance changes in isolated retinal rod receptor cells. *Life Sci.* 60(21).pp :1885-9 (1997).
12. doi: 10.1136/adc.2005.077289 [www.archdischild.com](http://www.archdischild.com) .
13. Marcia L. Buck The Use of Melatonin in Children With Sleep Disturbances *Pediatr Pharm.* 2003;9(11)
14. Buscemi N, Witmans M. What is the role of melatonin in the management of sleep disorders in children? *Paediatr Child Health* 2006;11 (8):517-519
15. Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, et al. Melatonin for treatment of sleep disorders. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2004;108:1-7.
16. Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, Hooton N, Tjosvold L, Hartling L, Baker G, Vohra S, Klassen T. Melatonin for Treatment of Sleep Disorders. Evidence Report/Technology Assessment No. 108. (Prepared by the University of Alberta Evidence-based Practice Center, under Contract No. 290-02-0023.) AHRQ Publication No. 05-E002-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. November 2004
17. Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, Hooton N, Tjosvold L, Hartling L, Baker G, Vohra S, Klassen T. Melatonin for Treatment of Sleep Disorders. Evidence Report/Technology Assessment No. 108. (Prepared by the University of Alberta Evidence-based Practice Center, under Contract No. 290-02-0023.) AHRQ Publication No. 05-E002-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. November 2004.