

Eficacia de la melatonina en el tratamiento del insomnio

MORERA, A. L.; HENRY, M.; VILLAVARDE-RUIZ, M. L. y GRACIA-MARCO, R.

Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna y Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

Melatonin efficacy as insomnia treatment

Resumen

El objetivo del presente trabajo consiste en estudiar si la melatonina (MLT) puede considerarse como un tratamiento alternativo en el insomnio.

Método: Realizamos una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline que cubrió un período de 33 años (desde 1966 hasta 1998). La estrategia de la búsqueda consistió en la combinación de las palabras clave «insomnia», «melatonin» y «pineal gland».

Resultados: 93 artículos fueron seleccionados mediante este procedimiento. 44 fueron excluidos por tratarse de revisiones y 41 por no estar directamente relacionados con el tema. De los ocho artículos restantes, el efecto de la MLT en el insomnio fue estudiado en 111 pacientes. El 60% de los pacientes presentó una mejoría en la calidad subjetiva del sueño tras la ingesta de MLT, mientras que la mejoría en los parámetros objetivos del sueño se caracterizó por una disminución del tiempo de latencia de inicio del sueño y una disminución del número de despertares (en un 62% y 50% de los pacientes respectivamente).

Conclusiones: aunque resultados de las investigaciones realizadas hasta la fecha parecen prometedores, la falta de utilización de criterios diagnósticos estandarizados para los trastornos del sueño y la ausencia de entrevistas psiquiátricas estandarizadas para descartar patología psiquiátrica hacen que estos resultados sean difícilmente generalizables.

Palabras clave: Melatonina. Glándula pineal. Trastornos del sueño. Insomnio.

Summary

The aim of this research consists of studying whether melatonin (MLT) may be considered as an alternative for the treatment of insomnia.

Methods: A 33-year period (1966-1998) of computerised search using Medline database was performed. Melatonin, pineal gland and insomnia were used as key words.

Results: 93 articles were elicited; 85 were excluded because they were reviews (44) or were not directly related to the research topic (41). 111 insomniac patients were treated with MLT in 8 articles. 60% of the patients reported an improvement of sleep quality. Objective sleep measures also improved; there was a decrease in the sleep latency time and the number of awakenings (62% and 50% of patients respectively) after MLT treatment.

Conclusions: Melatonin may have a promising future for the treatment of insomnia. The lack of standardised criteria for diagnosing sleep disorders and the lack of structured psychiatric interviews for ruling out psychiatric pathology are clear obstacles in generalising these results.

Key words: Melatonin. Pineal gland. Sleep disorder. Insomnia.

Los trastornos del sueño son una de las quejas más frecuentes en medicina. Aproximadamente un tercio de los pacientes que acuden a su médico generalista refieren mala calidad del sueño y que éste es poco restaurador. Esta cifra se incrementa hasta los dos tercios si consideramos los pacientes que acuden a las consultas de psiquiatría (1).

El insomnio, tanto sea primario como secundario, es el diagnóstico que con mayor frecuencia se realiza en las clínicas de sueño. Un 46% de los cuales están relacionados con trastornos mentales, mientras que un 22% se refieren a insomnios primarios (2, 3). El tratamiento farma-

cológico prescrito mas frecuentemente en el insomnio son los hipnóticos, sean benzodiacepínicos o no (4, 5), que aunque son efectivos a corto plazo, su efectividad a largo plazo aún esta por demostrarse (6). Los principales problemas derivados del uso prolongado de benzodiacepinas son: el abuso, la dependencia, la abstinencia y el insomnio de rebote (7). Otras estrategias para el tratamiento del insomnio incluyen: el uso de antidepresivos, el tratamiento cognitivo-conductual, la restricción del sueño o el control de estímulos (8). La falta de toxicidad y efectos secundarios importantes, así como la capacidad hipnótica de la melatonina (9, 10) (MLT), han hecho que esta

TABLA I Características generales de los artículos

Fuente	Dosis	Hora	Edad	N	Diseño	Sueño	Diagnósticos	
							Psiquiátrico	Orgánico
James et al 1990 (14)	1 y 5	1/4 AA	20-57	10	DC	IP	Entrevista	Entrevista
Mac Farlane et al 1991 (15)	75	22	25-65	13	DC	IC	Entrevista	Entrevista
Garfinkel et al 1995 (16)	2	2 AA	76± 8	12	DC	IS	¿Entrevista?	Presente
Haimov et al 1995 (17)	2	2 AA	65-98	26	DC	IS	MMSE, HDS	Entrevista
Wurtman y Zhdanova 1995 (18)	0,3	1/2 AA	51-78	9	P-C	IS	DNR	DNR
Ellis et al 1996 (19)	5	20	46± 11	15	DC	IP	BDI	DNR
Hughes et al 1998 (20)	0,5	1/4 AA y 4 AA	57-79	14	DC	IS	Entrevista	Entrevista
Dawson et al 1998 (21)	0,5	19	66± 1,7	12	DC	IP	Entrevista	Entrevista

Dosis expresada en mg/ día. Hora expresada en horas (AA) antes de acostarse. Edad expresada como media ± desviación típica o rango. N: tamaño de la muestra. Diseño: (DC) Doble Ciego, (PC) Placebo-Control. Diagnósticos: (IP) Insomnio Psicofisiológico, (IC) Insomnio crónico, (IS) Insomnio como síntoma, (MMSE) Mini Mental State Examination, (HDS) Hamilton Depression Scale, (BDI) Beck Depression Inventory, (DNR) Dato No Recogido.

hormona pueda ser considerada como un tratamiento alternativo para el insomnio (11, 12).

El objetivo del presente trabajo consiste en revisar las investigaciones existentes sobre la utilidad de la MLT en el tratamiento del insomnio.

METODOLOGÍA

Fuente de datos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline, que cubrió un período de 33 años, desde 1966 hasta 1998. La estrategia de la búsqueda fue la siguiente: intersección de las palabras clave «insomnia» y «melatonin or pineal gland», permitiendo la utilización del plural de las palabras clave. El único criterio de restricción que aplicamos consistió en la inclusión de investigaciones realizadas sólo con seres humanos.

Valoración de la respuesta al tratamiento

Como respuesta al tratamiento hemos considerado un parámetro subjetivo, la calidad del sueño, que se valoró mediante una escala ordinal, con tres descriptores: «mejor», «igual» o «peor». Como parámetros objetivos de respuesta al tratamiento consideramos dos de los más aceptados, uno para valorar la respuesta inicial, la latencia de inicio del sueño, y otro para valorar el mantenimiento del sueño, el número de despertares (13).

RESULTADOS

En total se encontraron 93 artículos, de los cuales se excluyeron 44 por tratarse de revisiones teóricas. El resto de los artículos que fueron excluidos se pueden catalogar en tres grandes grupos. Un primer grupo, de 16 trabajos, en el que se usó la MLT como marcador biológico

de patología psiquiátrica, la ceguera, el ejercicio físico o la fototerapia. Un segundo grupo de 11 artículos en los que se estudiaron las características fisiológicas de la MLT (hipnóticas y sobre el rendimiento cognitivo) y se utilizó como tratamiento de los trastornos del sueño en otras patologías que no eran precisamente el insomnio primario (patología afectiva o la ceguera). El tercer grupo de trabajos excluidos, incluye 14 investigaciones, es un grupo mixto en el cual se encuentran investigaciones sobre los ritmos circadianos, la interacción con fármacos o modelos matemáticos de producción de MLT. Por tanto, el estudio final se realizó con una muestra de 8 trabajos (14-21). Estos trabajos están marcados con un asterisco en la sección de bibliografía. La lista completa de todos los artículos está a disposición de los lectores que la soliciten.

Las características generales de los artículos se presentan en la tabla I. Destaca el amplio rango de dosis utilizada de MLT, desde 0,3 mg (18) hasta 75 mg al día (15), así como la variabilidad en los horarios de ingestión de la MLT, desde las 7 de la tarde (21) hasta 15 minutos antes de acostarse (14). Estos datos pueden tener repercusiones en el efecto de la MLT sobre el insomnio, ya que tanto la dosis utilizada (22) como el horario en el que se administra (23) son factores determinantes de su efecto.

El diseño de los trabajos es totalmente aceptable, los ocho trabajos fueron estudios doble ciego o placebo-control. Es llamativa la ausencia de criterios diagnósticos estandarizados para los trastornos del sueño. De los ocho trabajos, sólo tres (14, 19, 21) utilizaron los criterios de la clasificación internacional de los trastornos del sueño, ICSD 1997 (24), y ninguno utilizó específicamente los criterios DSM-IV (25) o CIE-10 (26), aunque al ser criterios más laxos que los de la ICSD, podemos considerar que los pacientes de estos tres artículos también cumplían estos criterios. En los cinco artículos en los que la patología psiquiátrica se descartó, en cuatro de ellos se hizo mediante entrevista (14, 15, 20, 21), sin especificarse el tipo de entrevista y en el trabajo restante no está claro si se realizó mediante una entrevista (16). Dos artí-

TABLA II Resultados y duración del tratamiento con MLT

Fuente	Calidad del sueño	LIS		ND		DT
		A	D	A	D	
James et al 1990 (14)	M	=	=	=	=	1 semana
Mac Farlane et al 1991 (15)	6 M, 7 I					1 semana
Garfinkel et al 1995 (16)	M	+	—	+	—	3 semanas
Haimov et al 1995 (17)		+	—	+	—	1 semana
Wurtman y Zhdanova 1995 (18)	M	+	—	+	—	3 días
Ellis et al 1996 (19)	7 M, 1 P, 7 I	=	=	=	=	1 semana
Hughes et al 1998 (20)	I	+	—	=	=	2 semanas
Dawson et al 1998 (21)		=	=	+	++	4 días

Calidad del Sueño: (M) Mejor (P) Peor (I) Igual. 45M, 1P, 28I, 26 no informan. LIS: Latencia de Inicio del Sueño. (+) Aumentado (—) Disminuido (=) Igual. (—) 62, (=) 25, dato no disponible en 13 sujetos. ND: Número de despertares. (+) Aumentado, (++) Más aumentado, (—) Disminuido, (=) Igual. (—) 48, (=) 39, dato no disponible en 13 sujetos. A: Antes del tratamiento con MLT. D: Después del tratamiento con MLT.

culos (17, 19) confunden la valoración de la intensidad de síntomas psicopatológicos mediante escalas con diagnóstico psiquiátrico, y en un trabajo no se recoge si se descartó la patología psiquiátrica (18). Respecto al estado orgánico de los pacientes, en cinco trabajos se descartó la presencia de patología mediante la práctica de una entrevista (14, 15, 17, 20, 21). De los tres trabajos restantes, en uno de ellos los pacientes presentaban patología orgánica (16) y en los otros dos (18, 19) no se especifica si este punto se valoró.

Dado el reducido número de trabajos existentes en los que se estudiaba el efecto de la MLT sobre los parámetros del sueño, hemos optado por presentar los resultados de forma agrupada, como si todos los pacientes pertenecieran a un mismo trabajo. Este hecho que puede considerarse metodológicamente incorrecto, pues no se controlan variables que pueden influir en los datos como la edad de los pacientes o el diagnóstico, nos puede dar una visión más aproximada de lo que se ha hecho hasta la actualidad sobre este tema. Estos resultados se presentan en la tabla II. Mayoritariamente la MLT produjo una mejoría subjetiva en la calidad del sueño de 44 pacientes (60%), empeoró en uno (1,4%) y no tuvo ningún efecto en 28 (38,6%). En dos trabajos este parámetro no se valoró (17, 21). Por tanto, los porcentajes anteriormente reflejados se refieren a la muestra sin los 38 pacientes pertenecientes a estas investigaciones. Con respecto a los parámetros objetivos del sueño, los resultados para la latencia de inicio del sueño fueron: en 61 pacientes (62%) la MLT disminuyó la latencia, mientras que en 37 casos (38%) la MLT no produjo ningún efecto sobre este parámetro. Respecto al número de despertares, tenemos que en 47 pacientes (50%) el número disminuyó después del tratamiento con MLT, en 39 casos (39,8%) la MLT no ejerció ningún efecto sobre este parámetro, y en 12 casos (12,2%) produjo un aumento en el número de despertares. En un trabajo (15), realizado con 13 pacientes, los parámetros objetivos del sueño no estaban reflejados, por tanto, los porcentajes de estas variables se refieren al número total de pacientes excluyendo estos sujetos. La duración más frecuente de los estudios fue de una sema-

na (14, 15, 17, 19), en un trabajo (18) sólo se dio la MLT durante tres días y en otro (21) durante cuatro días, mientras que en los otros dos se administró durante dos y tres semanas respectivamente (16, 20).

DISCUSIÓN

Probablemente el dato más llamativo de la presente revisión consiste en el reducido número de investigaciones que estudian la efectividad de la MLT en el tratamiento del insomnio. A pesar de que la MLT no está comercializada en nuestro país, el interés que se ha despertado por la utilización de esta hormona se pone de manifiesto por el gran número de revisiones, editoriales y cartas que se han publicado tanto en nuestro país como fuera de él (44 en total). Por otra parte, el estudio del efecto de la MLT en el insomnio sólo se ha investigado en ocho trabajos, que en total incluyen a 111 pacientes, cifra que consideramos como muy baja si tenemos en cuenta el período de tiempo analizado (33 años).

Otro aspecto que conviene resaltar consiste en la ausencia de una metodología común para estudiar el efecto de la MLT en el insomnio. Factores como la hora de la toma de la MLT o la dosis son esenciales para poder realizar comparaciones entre los diversos estudios. Dado que la vida media de la MLT es relativamente corta, de aproximadamente 40 minutos (27), si tomamos la MLT temprano, lo más probable es que su efecto sea más notable en los patrones de inicio del sueño, como el tiempo de latencia de inicio del sueño, mientras que si la tomamos más tarde o a mayor dosis es más probable que también tenga efecto sobre el mantenimiento del sueño, que en este caso consideramos como el número de despertares. Puesto que los efectos de la MLT dependen de la hora en que ésta se tome y de la dosis (22, 23) consideramos imprescindible que existan unos criterios más específicos sobre «cuándo» y «cuánta dosis» se debe tomar.

El tipo de insomnio objeto de estudio es otro dato importante a tener en cuenta. En el insomnio idiopático no se conoce la causa, mientras que en el insomnio psicofi-

siológico la causa está relacionada principalmente con un condicionamiento negativo y el aumento de la alerta, por tanto, el abordaje terapéutico de ambos tipos de insomnio debe ser diferente. Mientras que las terapias cognitivo-conductuales y las técnicas de relajación tienen un papel primordial en el insomnio psicofisiológico, su utilidad no está tan demostrada en el insomnio idiopático. No es de extrañar, por tanto, que en los dos trabajos en los que se estudió el efecto de la MLT en el insomnio psicofisiológico (14, 19), dieran un resultado positivo en la calidad del sueño, y no se produjese ningún cambio en las medidas objetivas del insomnio. Otro dato que puede estar contaminando los resultados tiene que ver con la edad de los pacientes. Existe una relación inversa entre edad y niveles plasmáticos de MLT (28). Puesto que algunos tipos de insomnio están relacionados con una secreción deficiente de MLT (29) o por patologías que afectan a la glándula pineal (30), no es extraño que la MLT pueda ser más efectiva en el tratamiento de este tipo de insomnio. En nuestro caso concreto, si tenemos en cuenta el amplio margen de edades de los pacientes a los que se les administró MLT, es precisamente en los dos artículos (14, 19) en los que no se obtuvo un efecto positivo de la MLT en las medidas objetivas del insomnio, donde más pacientes jóvenes están situados, y por tanto, menor probabilidad de que presenten un déficit en la secreción de MLT. En la revisión de estos dos artículos encontramos que esta variable, el déficit basal de MLT, no estaba recogida en estos trabajos.

Por lo que respecta al diagnóstico psiquiátrico, es importante señalar que hoy en día se dispone de entrevistas estandarizadas que puede realizar personal no especializado en psiquiatría, como el CIDI (31), que ayudarían en gran manera a descartar este tipo de patología, evitándose de esta manera la confusión que existe entre diagnóstico psiquiátrico y medición de intensidad de síntomas. Esta confusión es explicable, ya que de los ocho trabajos encontrados, sólo en uno estaba directamente implicado el servicio de psiquiatría (14); el resto los trabajos fueron realizados por clínicas del sueño o servicios de neurología.

Por último, aunque los datos indican mayoritariamente un efecto positivo de la MLT sobre el insomnio de inicio y de mantenimiento, consideramos que debido a las deficiencias en los diagnósticos no es posible alcanzar una conclusión válida respecto al efecto de la MLT sobre el insomnio como entidad clínica, aunque sí parece demostrada su utilidad en el tratamiento del insomnio como queja. Además la duración de los estudios, de cuatro semanas o menos, sólo permite poder alcanzar conclusiones a corto plazo. No conocemos la evolución de los pacientes una vez finalizado el estudio.

Resumiendo, para alcanzar conclusiones válidas sobre el efecto de la MLT en el insomnio, es importante tener un buen diseño de investigación que permita diferenciar el efecto placebo del efecto farmacológico de la MLT. En segundo lugar, las patologías sobre las cuales se realiza el estudio deben estar claramente delimitadas mediante criterios operativos, como los de la Clasificación

Internacional de los Trastornos del Sueño (24), así como los criterios de exclusión de patologías concomitantes, una buena entrevista clínica con una analítica general para descartar patología orgánica y una entrevista psiquiátrica estandarizada para descartar patología psiquiátrica. El control de otras variables que puedan afectar los resultados también debe tenerse en cuenta (edad de los pacientes, dosis y hora de administración de la MLT) en el diseño de la investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berrios GE, Shapiro CM. I don't get enough sleep, doctor. *BMJ* 1993;306:843-6.
2. Buysse DJ, Reynolds CF, Hauri PJ, Roth T, Stepanski EJ, Thorpy MJ, et al. Diagnostic concordance for DSM-IV sleep disorders: a report from the APA/NIMH DSM-IV field trial. *Am J Psychiatry* 1994;151:1351-60.
3. Buysse DJ, Reynolds CF, Kupfer DJ, Thorpy MJ, Bixler E, Manfredi RL, et al. Clinical diagnosis in 216 insomnia patients using ICSD, and proposed DSM-IV and ICD-10 categories: a report from the APA/NIMH DSM-IV field trials. *Sleep* 1994;17:630-7.
4. Kales A, Kales JD, Bixler EO, Scharf MB. Effectiveness of hypnotic drugs with prolonged use: flurazepam and pentobarbital. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18:356-63.
5. Hoehns JD, Perry PJ. Zolpidem: a nonbenzodiazepine hypnotic for treatment of insomnia. *Clin Pharm* 1993;12:814-28.
6. Morin CM, Colecchi C, Stone J, Sood R, Brink D. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:991-9.
7. National Institute of Mental Health. Consensus conference report: drugs and insomnia-the use of medication to promote sleep. *JAMA* 1984;251:2410-4.
8. Morin CM, Colecchi C, Stone J, Sood RK, Brink D. Cognitive-behavior therapy and pharmacotherapy for insomnia: update of a placebo-controlled clinical trial. *Sleep Res* 1995;24:303.
9. Lerner AB, Nordlund JJ. Melatonin: clinical pharmacology. *J Neural Transm* 1978;(Supl 13):339-47.
10. Lushington K, Pollard K, Lack L, Kennaway DJ, Dawson D. Daytime melatonin administration in elderly good and poor sleepers: effects on core body temperature and sleep latency. *Sleep* 1997;20:1135-44.
11. Haimov I, Lavie P. Potential of melatonin replacement therapy in older patients with sleep disorders. *Drugs Aging* 1995;7:75-8.
12. Luboshitzki R, Lavie P. Sleep-inducing effects of exogenous melatonin administration. *Sleep Med Rev* 1998;2:191-202.
13. Nowell PD, Mazumdar S, Buysse DJ, Dew MA, Reynolds CF, Kupfer DJ. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia. A meta-analysis of treatment efficacy. *JAMA* 1997;278:2179-87.

14. James SP, Sack DA, Rosenthal NE, Mendelson WB. Melatonin administration in insomnia. *Neuropsychopharmacology* 1990;3:19-23.
15. MacFarlane JG, Cleghorn JM, Brown GM, Streiner DL. The effects of exogenous melatonin on the total sleep time and daytime alertness of chronic insomniacs: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 1991;30:371-6.
16. Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet* 1995;346:541-4.
17. Haimov I, Lavie P, Laudon M, Herer P, Vigder C, Zisapel N. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep* 1995;18:598-603.
18. Wurtman RJ, Zhdanova I. Improvement of sleep quality by melatonin. *Lancet* 1995;346:1491.
19. Ellis CM, Lemmens G, Parkes JD. Melatonin and insomnia. *J Sleep Res* 1996;5:61-5.
20. Hughes RJ, Sack RL, Lewy AJ. The role of melatonin and circadian phase in age-related sleep-maintenance insomnia: assessment in a clinical trial of melatonin replacement. *Sleep* 1998;21:52-68.
21. Dawson D, Rogers NL, Van den Heuvel CJ, Kennaway DJ, Lushington K. Effect of sustained nocturnal transbuccal melatonin administration on sleep and temperature in elderly insomniacs. *J Biol Rhythms* 1998;13:532-8.
22. Deacon S, Arendt J. Melatonin-induced temperature suppression and its acute phase-shifting effects correlate in a dose-dependent manner in humans. *Brain Res* 1995;688:77-85.
23. Tzischinsky O, Lavie P. Melatonin possesses time-dependent hypnotic effects. *Sleep* 1994;17:638-45.
24. American Sleep Disorders Association. The International Classification of Sleep Disorders. Revisited. Diagnostic and manual coding. Minnesota: American Sleep Disorders Association, 1997.
25. DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson, 1995.
26. CIE 10. Trastornos mentales y del comportamiento. Madrid: Meditor, 1993.
27. Vakkuri O, Leppäluoto J, Kauppila A. Oral administration and distribution of melatonin in human serum, saliva and urine. *Life Sci* 1985;37:489-95.
28. Smith JA, Mee TJX, Barnes JD. Decrease in human serum melatonin concentration with age. *J Neural Transm* 1978;(Supl 13):396.
29. Attenburrow ME, Dowling BA, Sharpley AL, Cowen PJ. Case-control study of evening melatonin concentration in primary insomnia. *BMJ* 1996;312:1263-4.
30. Etzioni A, Luboshitzky R, Tiosano D, Ben Harush M, Goldsher D, Lavie P. Melatonin replacement corrects sleep disturbances in a child with pineal tumor. *Neurology* 1996;46:261-3.
31. Robins LN, Wing JK, Wittchen HU, Helzer JE, Babor TE, Burke J, Farmer A. The Composite International Diagnostic Interview: an epidemiological instrument. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1069-77.

Correspondencia:

Armando Morera Fumero
Departamento de Medicina Interna,
Dermatología y Psiquiatría
Facultad de Medicina
Universidad de La Laguna
Ofra, 38320 La Laguna
Santa Cruz de Tenerife
E-mail: amorera@ull.es