

Seguridad en el uso de la melatonina

MORERA, A. L.*; HENRY M.* y DE LA VARGA, M.**

* Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna. Tenerife. ** Hospital Psiquiátrico de Tenerife. Santa Cruz de Tenerife.

Safety in melatonin use

Resumen

Introducción: El interés por el uso de la melatonina (MLT) como elemento terapéutico en psiquiatría ha tenido un notable incremento en la última década, siendo su seguridad y su falta de efectos secundarios graves los principales argumentos que pueden explicar este auge. En este trabajo realizamos una revisión bibliográfica sobre los efectos adversos del consumo de MLT en humanos.

Metodología: El periodo de estudio abarca 35 años, desde 1966 hasta el 2000, y se utilizó como fuente de datos la base Medline. La estrategia de la búsqueda fue la siguiente: interceptamos la palabra clave «melatonin» con el grupo de palabras «adverse effects or side effects or adverse reactions or toxicity».

Resultados: Se encontraron un total 307 artículos, de los cuales sólo nueve estaban relacionados con efectos adversos de la MLT. El rango de dosis de MLT implicado en los efectos adversos oscila entre 1 mg y 36 mg. Estos efectos fueron: un caso de hepatitis autoinmune, un cuadro confusional por sobredosis de MLT, un caso de neuritis óptica precipitado por la toma de MLT, cuatro sujetos sanos con fragmentación del sueño, que previamente al tratamiento con MLT tenían un patrón normal de sueño, un paciente con un episodio psicótico, un caso de nistagmo, cuatro casos de convulsiones, un caso de cefalea y dos casos de erupciones cutáneas.

Conclusiones: Se llama la atención sobre la necesidad de indagar si los pacientes toman este producto, ya que no está exento de riesgos graves para la salud.

Palabras clave: Melatonina. Efectos adversos. Toxicidad. Efectos secundarios

Summary

Introduction: The interest on melatonin (MLT) as a psychiatric treatment has increased a lot in the last decade. This is mainly due to MLT safety and its lack of serious adverse reactions. The aim of this paper consists of reviewing the adverse effects to MLT consumption in humans.

Method: A 35-year (1966-2000) bibliographic search using the Medline database was carried out. The intersection of the key word «melatonin» with the group of words «adverse effects or side effects or adverse reactions or toxicity» was the strategy of the search.

Results: 307 articles were elicited and 9 were related to MLT adverse effects. The range of MLT dose involved in the adverse reactions oscillated between 1 mg and 36 mg. The adverse reactions were: one patient with autoimmune hepatitis, one case of confusion due to MLT overdose, one case of optic neuropathy, four subjects with fragmented sleep, one psychotic episode, one case of nistagmus, four cases of seizures, one case of headache and two cases of skin eruptions.

Conclusions: Attention should be paid on the necessity of enquiring about the drugs that patients are taking, because this product is not harmless for health.

Key words: Melatonin. Adverse effects. Toxicity. Side effects.

La melatonina (MLT) fue aislada en 1958 por Lerner et al (1) cuando buscaban un tratamiento para el vitiño. Su utilización como elemento terapéutico, en forma de extractos de glándula pineal, fue anterior a esta fecha (2, 3), aunque este uso fue más intuitivo que racional. En psiquiatría, al igual que en otras especialidades médicas, el uso de la MLT ha tenido una doble vertiente, como posible tratamiento médico (4, 5) o como marcador biológico (6, 7). Si bien es cierto que su comercialización en España está prohibida desde 1996, no es menos cierto que la posibilidad de conse-

guirla a través de Internet, mediante conocidos que viajan a países donde está comercializada como suplemento alimenticio, o como producto que se vende «detrás del mostrador» en las tiendas de herboristería, es una realidad fácilmente constatable. Respecto a la actitud de los profesionales sanitarios ante el consumo de MLT, podemos considerar que existe una doble faceta; una que podríamos estimar que incluye a los partidarios de su consumo, en la que los argumentos principalmente esgrimidos son la seguridad y falta de efectos secundarios importantes para tratar algunos cuadros

TABLA I Lista de efectos adversos a la melatonina

Autores (año de publicación)	Dosis de MLT (mg)	Reacción adversa	Sujetos
Middleton BA, et al, 1996 (13)	5	Fragmentación del sueño	4
Porter LM, 1996 (14)	5	Cefaleas	1
Balentine J, Hagman J, 1997 (15)	24-36	Nistagmus	1
Force RW, et al 1997 (16)	30	Episodio psicótico	1
Holliman BJ, Chyka PA, 1997 (17)	24	Letargia y desorientación	1
Hong YG, Riegler JL, 1997 (18)	3	Hepatitis autoinmune	1
Bardazzi F, et al, 1998 (19)	3	Erupción cutánea	2
Sheldon SH, 1998 (20)	5	Epilepsia	4
Lehman NL, Johnson LN, 1999 (21)	1	Neuropatía óptica	1

como el insomnio o el jet lag (8, 9). El segundo tipo, que si bien admite que la MLT podría ser útil para tratar algunos cuadros como los anteriormente citados, considera que sería conveniente esperar un poco más hasta que se realicen un número suficiente de investigaciones que constaten su eficacia y seguridad (10, 11). Dado el reciente interés por el uso de la MLT en psiquiatría, con 150 artículos publicados entre 1986 y 1990, 184 artículos entre 1991 y 1995 y 348 entre 1996 y 2000 (búsqueda en Medline cruzando las palabras «melatonin» y «mental illness»), y preocupados por la seguridad en el consumo de MLT, hemos procedido a realizar una revisión bibliográfica sobre la posible toxicidad de este producto.

MATERIAL Y MÉTODO

El período de estudio abarca 35 años, desde 1966 hasta el 2000. Como fuente de datos se utilizó la base Medline, la cual ha demostrado ser válida como fuente bibliográfica para este tipo de estudios (12). La estrategia de la búsqueda fue la siguiente: cruzamos la palabra clave «melatonin» con el grupo de palabras «adverse effects or side effects or adverse reactions or toxicity». El único criterio de restricción únicamente usado fue el de admitir en la búsqueda los artículos que pertenecieran a seres humanos.

RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica produjo un total 307 artículos, de los cuales sólo nueve estaban relacionados con el tema de estudio (13-21). El resto de los artículos eran teóricos (N= 95), revisiones o editoriales, o no estaban directamente relacionados con el tema que nos interesaba (N= 203). La lista completa de todos los artículos está a disposición de los lectores que la soliciten. Las nueve reacciones adversas encontradas afectaron a un total de 16 sujetos, mientras que el rango de dosis de MLT con la cual se produjeron las reacciones adversas osciló entre 1 mg para la neuropatía óptica y 36 mg para

el caso del nistagmo. En la tabla I se presenta la lista completa de efectos adversos que se han vinculado al consumo de MLT.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Según la First Data Bank (22) la National Drug Data File (NDDF) es la base de datos más competente y exhaustiva de Estados Unidos, que incluye información sobre más de 200.000 medicamentos. Esta base de datos considera dos listas de reacciones adversas a la MLT (23). Una primera lista en la que se incluyen incidencias poco frecuentes (cefaleas e irritabilidad), y una segunda lista de incidencias que son más frecuentes (dificultad para concentrarse, vértigo y fatiga).

En la literatura científica hay casos descritos de efectos secundarios a la MLT que podríamos catalogar como leves y pasajeros, tales como las cefaleas, molestias abdominales, fatiga, somnolencia y sedación (24, 25), que generalmente desaparecen en pocas horas y no dejan secuelas de ningún tipo. En nuestra opinión los casos de efectos adversos más graves informados hasta la fecha pueden estar infrarrepresentados, de hecho sólo dos (14, 17) de las reacciones encontradas en nuestro estudio están incluidas en las listas de la NDDF. Esto puede ser explicado por el hecho de que al ser la MLT un producto que se considera como suplemento alimenticio, no existe la tendencia a informar al médico de que se está tomando esta hormona (26), ni a informar de los posibles efectos secundarios que pudiesen presentar las personas que lo toman. En nuestro país, al igual que en los países de nuestro entorno, esta falta de información sobre los posibles efectos adversos se ve agravada por el hecho de que la persona está tomando un producto «ilícito», no prescrito por un médico, a diferencia de otros países en los que la compra de MLT se hace tras la preceptiva prescripción mediante receta por parte de un médico (27). Algunos de estos efectos adversos son de suficiente entidad como para que nos planteemos si los pacientes son conscientes de que están tomando un producto que en la actualidad, en nuestro medio, no tiene los avales necesarios de un medicamento además de te-

ner múltiples efectos endocrinos y sobre el sistema nervioso central (28, 29).

Desde nuestro punto de vista, consideramos que es prudente esperar hasta que este producto se comercialice bajo unas garantías sanitarias suficientes y tras haberse realizado ensayos clínicos en los que se demuestre su eficacia y seguridad. Mientras tanto ¿qué podemos hacer si nos llega un paciente que está tomando MLT o busca consejo sobre la MLT? En primer lugar, informarle de la posibilidad de que esté tomando o vaya a tomar un producto que pueda estar biológicamente contaminado (30), ya que parte de la MLT que se comercializa puede estar extraída de la glándula pineal de ganado bovino o fabricarse sin garantías suficientes de pureza del producto, y por lo tanto, si va a seguir tomándola o está decidido a tomar MLT por primera vez debemos aconsejarle que tome MLT sintética, que esté fabricada por un laboratorio al que se le exijan los mismos requisitos que existen para la fabricación de cualquier otra medicación. En segundo lugar, advertirle que si bien los efectos secundarios que se conocen son pocos y en su mayoría leves y pasajeros, existen otros más graves que podrían afectarle. Y en tercer lugar, explicarle que no está tomando un producto inocuo, sino una hormona que tiene múltiples efectos a nivel endocrinológico y sobre el sistema nervioso central, y que si bien sus efectos a corto plazo son conocidos, sus efectos a largo plazo aun no están bien estudiados y la bibliografía existente sobre el tema es escasa (31). Debe aconsejarse un seguimiento clínico adecuado y desaconsejarse su uso para situaciones no clínicas en las que su efectividad es más que dudosa (incrementar el rendimiento sexual, como rejuvenecedor, o para mejorar la calidad de vida).

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido realizado en parte gracias a la Beca de la Dirección General de Universidades e Investigación del Gobierno de Canarias (BOC N° 67 de 1999).

BIBLIOGRAFÍA

- Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee T, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* 1958;80:2587.
- Becker WH. Epiglandol bei dementia praecox. *Ther Halbmonatshefte* 1920;34:667-8.
- Altschule MD, Siegel EP, Goncz RM, Murnane JP. Effect of pineal extracts on blood glutathione level in psychotic patients. *Arch Neurol Psychiatr* 1954;71:615-8.
- Eldred SH, Bell NW, Sherman LJ. A pilot study comparing the effects of pineal extract and a placebo in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 1960;263:1330-5.
- Carman JS, Post RM, Buswell R, Goodwin FK. Negative effects of melatonin on depression. *Am J Psychiatry* 1976;133:1181-6.
- Mendlewicz J, Linkowski P, Branchey L, Weinberg U, Weitzman ED, Branchey M. Abnormal 24 hour pattern of melatonin secretion in depression. *Lancet* 1979;2:1362.
- Conde V, Cuesta MI, Sigüenza A. Contribución preliminar al estudio diferencial de la secreción nocturna de melatonina en pacientes psiquiátricos, depresivos y controles sanos. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1987;15:9-19.
- Claustrat B, Brun J, David M, Sassolas G, Chazot G. Melatonin and jet lag: confirmatory result using a simplified protocol. *Biol Psychiatry* 1992;32:705-11.
- Sahelian R. Use of melatonin for insomnia. *Am Fam Physician* 1998;57:1783.
- Melatonin. *Medical Letter* 1995;37:111-2.
- Kendler BS. Melatonin: media hype or therapeutic breakthrough? *Nurse Pract* 1997;22:66-2.
- Pestaña A. El MedLine como fuente de información bibliométrica de la producción española en biomedicina y ciencias medicas. Comparación con el Science Citation Index. *Med Clin (Barc)* 1997;109:506-11.
- Middleton BA, Stone BM, Arendt J. Melatonin and fragmented sleep patterns. *Lancet* 1996;348:551-2.
- Porter LM. Can melatonin cause severe headaches? *RN* 1996;59:75.
- Balentine J, Hagman J. More on melatonin. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1013.
- Force RW, Hansen L, Bedell M. Psychotic episode after melatonin. *Ann Pharmacother* 1997;31:1408.
- Holliman BJ, Chyka PA. Problems in assessment of acute melatonin overdose. *South Med J* 1997;90:451-3.
- Hong YG, Riegler JL. Is melatonin associated with the development of autoimmune hepatitis? *J Clin Gastroenterol* 1997;25:376-8.
- Bardazzi F, Placucci F, Neri I, D'Antuono A, Patrizi A. Fixed drug eruption due to melatonin. *Acta Derm Venereol* 1998;78:69-70.
- Sheldon SH. Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *Lancet* 1998;351:1254.
- Lehman NL, Johnson LN. Toxic optic neuropathy after concomitant use of melatonin, zolof, and a high-protein diet. *J Neuroophthalmol* 1999;19:232-4.
- Tomado de: <http://promini.medscape.com/drugdb/fdbcredits.html>
- Tomado de: http://promini.medscape.com/drugdb/drug_adverse_effects.asp
- Lerner AB, Nordlund JJ. Melatonin: clinical pharmacology. *J Neural Transm* 1978;(Supl 13):339-47.
- Lieberman HR, Waldhauser F, Garfield G, Lynch HJ, Wurtman RJ. Effects of melatonin on human mood and performance. *Brain Res* 1984;323:201-7.
- Hensrud DD, Engle DD, Scheitel SM. Underreporting the use of dietary supplements and nonprescription medications among patients undergoing a

- periodic health examination. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:443-7.
27. Melatonin. *Drugs R D* 1999;1:483-5.
28. Vriend J. Evidence for pineal gland modulation of the neuroendocrine-thyroid axis. *Neuroendocrinology* 1983;36:68-78.
29. Sánchez-Forte M, Moreno M, Muñoz H, Molina C, Acuña C, Molina F. Efecto de la melatonina como anticonvulsivante y protector neuronal. *Rev Neurol* 1997;25:1229-34.
30. Laforce R, Rigozzi K, Paganetti M, Mossi W, Guainazzi P. Aspects of melatonin manufacturing and requirements for a reliable active component. *Biol Signals Recept* 1999;8:143-6.
31. Arendt J. Safety of melatonin in long-term use (?). *J Biol Rhythms* 1997;12:673-81.

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