



Clínica-UNR.org
 Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
 Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
 Rosario - Santa Fe - República Argentina

Artículo especial

7 de octubre de 2010

Terapia con melatonina para mejorar el patrón de sueño

Dr. José Manuel Conde Mercado *
Dra. Dora Betelgeuse Arévalo Estrada +
Dra. Teresa León García ++
Dr. José Roberto Galván Becerril. +++

* Director médico del Hospital. Profesor titular del curso de Medicina Interna
 + Residente de segundo año de Medicina Interna.
 ++ Residente de tercer año de Medicina Interna.
 +++ Residente de primer año de medicina Interna
 Hospital Juárez de México.

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) {MT} es una hormona sintetizada a partir del neurotransmisor serotonina que se produce principalmente durante la oscuridad, los niveles séricos actúan como una señal que tiene un papel central en la regulación de los ritmos circadianos y mejora la calidad del sueño. Las modalidades de ventilación mecánica influyen en la cantidad y la calidad de sueño de los pacientes críticamente enfermos. En estos pacientes las consecuencias del sueño inadecuado son la inducción de catabolismo corporal y anomalías de la inmunidad humoral, lo cual lleva a retraso en la mejoría clínica del paciente.

Existen múltiples fármacos que interfieren con los niveles nocturnos de MT promoviendo su desincronización con la consecuente aparición de las alteraciones de sueño y *delirium* en pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Actualmente se ha utilizado farmacológicamente la ML a dosis de hasta 5 mg, treinta minutos antes de dormir con evidente mejoría en la latencia y duración del sueño y recientemente el uso de Ramelteon, antagonista de los receptores de MT1/MT2, con aumento en el tiempo total de sueño.

Abstract:

Melatonin (N-acetyl-5-metoxitriptamina) is a hormone synthesized from the neurotransmitter serotonin is produced mainly in the dark, serum levels act as a signal that has a central role in regulating circadian rhythms, improving quality

sleep. Modalities of mechanical ventilation influence the quality and quantity of sleep in critically ill patients. In these patients the consequences of inadequate sleep are the induction of body catabolism and humoral immunity which leads to a delay in clinical improvement of the patient.

There several drugs that interfere with night levels of melatonin promoting desynchronization and consequent appearance of sleep disturbances and delirium in patients at Intensive Unit care.

Actually pharmacologic doses of melatonin (5 mg) thirty minutes before sleep have been used showing improvement in sleep latency and sleep duration and more recently the use of Ramelteon, MT1/MT2 receptor antagonist, with an increase in total time of sleep.

Introducción

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) {MT} es una molécula ampliamente distribuida entre los seres vivos, fue identificada por primera vez por Lerner y colaboradores en 1958 donde se asoció la relación entre la secreción de MT y la calidad de sueño. Llamada la "*hormona de la oscuridad*" es sintetizada a partir del neurotransmisor serotonina por los pinealocitos en la hipófisis, en menor cantidad en la retina, sistema gastrointestinal, piel, huesos y médula ósea; su síntesis es depende de la biodisponibilidad del triptófano.

Regula una gran variedad de procesos fisiológicos incluyendo funciones cardio-

vasculares, circadianas, neuroendócrinas, neurofisiológicas y potencializa al sistema inmune. Su liberación sanguínea depende del ciclo circadiano y es un proceso de fototransducción, que se estimula en la oscuridad a través del ojo, enviando señales nerviosas por el tracto retinohipotalámico, pasando por el núcleo supraquiasmático, con salida a la médula por el ganglio cervical superior y de allí finalmente a la hipófisis.¹

La secreción de MT se produce principalmente durante la oscuridad y existe además un ritmo estacional debido a las diferentes condiciones luminosas durante las estaciones del año: en invierno se produce y se libera MT en la sangre durante un mayor lapso de tiempo que en verano. Muestra concentraciones altas por la noche y casi indetectables durante el día. La producción de MT en humanos es aproximadamente de 28.8µg/día, tiene una vida media corta de 20 minutos en promedio.

El ritmo circadiano aparece alrededor del tercer mes de vida. Aumentando paulatinamente los niveles séricos de MT, con los que inician los ritmos circadianos. A través del tiempo ésta va en decremento. Por lo tanto, las personas mayores tienen menos concentraciones que las personas jóvenes, en los que se observan niveles de MT 12 veces mayores.²

Es el marcapasos o "Zeitgeber" ³ del cuerpo humano exclusivamente implicado en señalización del tiempo de día y tiempo del año. Existen receptores de la MT, de tipo neural en el hipocampo, núcleo supraquiasmático, hipófisis, en la capa flexiforme interna de la retina, que afectan a los ritmos circadianos y receptores de tipo no neural que afectan a la función reproductora ya que se encuentran en gónadas, intestino, vasos sanguíneos y células inmunes. Los receptores de MT parecen ser importantes en los mecanismos de aprendizaje y memoria en ratones y esta sustancia puede alterar los procesos electrofisiológicos asociados con la memoria. Los receptores de melatonina pueden clasificarse en MT1 y MT2. Los receptores MT1 son de alta afinidad y están acoplados a proteína G, los MT2 son de baja afinidad y no poseen distribución cerebral específica. Los receptores MT1 pueden dividirse en los mamíferos en dos subtipos: Mel 1a y Mel 1b ambos subtipos en interacción con la proteína G, inhiben la adenilciclase y la producción de AMPc.

La activación de cada subtipo tiene un papel importante en la regulación del sueño y del ciclo vigilia-sueño. Los receptores MT1 ^{4, 5} regulan el inicio del sueño mientras que los receptores MT2 regulan los cambios de fases del ciclo circadiano. La serotonina se convierte en MT por medio de dos procesos que involucran la actividad de N-acetil transferasa y hidroxindol-O-metil transferasa. Es soluble en lípidos y agua lo que facilita su paso a través de las membranas celulares. Su catabolismo se lleva a cabo en el hígado y los metabolitos son excretados como 6- sultatoxi-melatonina (6-S_MT) y conjugados de glucoronidos.

Se han estudiado múltiples efectos de la melatonina, entre estos se encuentra el facilitar el inicio del sueño y la calidad de este, como anticonvulsivante⁶, efectos antinociceptivos y sus posibles efectos contra el cáncer, por disminución en la proliferación celular ya que se han encontrado niveles menores de melatonina en aquellos pacientes que tienen tumores, aunque su efecto no ha sido consistente y su uso de forma terapéutica en el fenómeno *jet lag* (síndrome del cambio rápido de zona horaria o síndrome transoceánico). Otros estudios también han concluido que la administración de MT en mujeres perimenopáusicas produce una mejoría en el funcionamiento de la tiroides y niveles de [gonadotropinas](#), así como una restauración de la fertilidad y la menstruación previniendo la depresión asociada con la [menopausia](#)⁷.

Sueño fisiológico

El sueño se define como la suspensión reversible de la interacción sensorial-motora con el medio ambiente. Según la Academia Americana de Medicina de Sueño se clasifica en dos etapas en base a varios parámetros fisiológicos que se definen por ondas electrofisiológicas y frecuencias detectadas en el electroencefalograma. El sueño REM se caracteriza por movimientos rápidos de los ojos, irregularidades en la frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca, variabilidad en la presión arterial, ausencia de termorregulación y parálisis de los músculos respiratorios, excepto diafragma, el umbral para el despertar y la aparición de sueños y el sueño NREM por movimientos lentos de los ojos.⁸

La secreción hormonal anabólica durante el sueño y la sensación de bienestar después del sueño apoyan la teoría restaurativa del sueño la cual relaciona el sueño NREM con

la restauración tisular y el sueño REM con la restauración cerebral. Entre el ciclo circadiano endógeno de la MT y el ciclo sueño-vigilia es tal que durante las 16 horas de vigilia diurna se mantiene un correcto desempeño neurocognitivo.⁹

Características de la melatonina exógena

La MT actúa como **cronobiótico**, sustancia capaz de inducir cambios en el reloj circadiano y aumentar la susceptibilidad al sueño, hipnótico, sustancia que provoca sopor y es capaz de facilitar el inicio y mantenimiento del sueño y soporífico.¹⁰ La regulación del sueño involucra tres etapas: homeostática, circadiana y ultradiana (la cual ocurre durante el sueño e implica la alternancia entre los estadios NREM y REM).

La absorción de la MT es rápida alcanzando picos máximos 20 a 30 minutos después de la administración oral, con una vida media corta y una duración entre 40 a 60 minutos. El 85 % es eliminado en la orina como 6-S-MT. Se obtienen concentraciones fisiológicas séricas de 200 pg/ml con dosis farmacológicas de 0.1-0.3 mg. Sin embargo, la administración oral de dosis de 1 a 5 mg provoca concentraciones séricas bajas, pero aún 10 a 100 veces más que las observadas durante la noche. Se ha identificado una curva de respuesta con la administración de melatonina en la tarde-noche, además se ha demostrado que dosis altas de melatonina resultan en niveles plasmáticos altos llevando falta de respuesta y eficacia.

Las propiedades intrínsecas de esta hormona la proveen de sus principales usos terapéuticos, entre los cuales podemos mencionar¹¹: propiedades resincronizantes sobre el "reloj biológico", propiedades hipnógenas (inductor de sueño), propiedades antioxidantes con la capacidad de secuestrar radicales libres, propiedades inmunoestimulantes, propiedades anovulatorias, capacidad antienviejedora, estimulante de la libido y estimulante para la pérdida de peso. Sus efectos dependen tanto de la dosis utilizada (0.125 a 5 mg) como de la hora en que se administra. Para que sea efectiva como resincronizante del reloj biológico debe ser administrada dentro la curva de fase-respuesta o sea fuera del ciclo de secreción de la MT; otros estudios refieren que su administración a las 7 y 23 horas después de finalizado el ritmo fisiológico de la MT y durante el incremento nocturno de la misma permite compensar

mediante un adelanto de fase, el retraso de la fase fisiopatológica.¹²

En los trastornos del ritmo circadiano, del *jet-lag* y los producidos por turnos rotatorios en el trabajo el uso de la MT presenta cierto beneficio. Por ejemplo administrada entre las 17:00 y 21:00 del tiempo local permite resincronizar el reloj, aunque se ha descrito cierto efecto de tolerancia ya que desaparece su efecto al segundo día de la administración de MT retardada.

Fármacos que afectan los niveles de melatonina

Múltiples fármacos¹³ utilizados en las UCI como los betabloqueantes, clonidina, ibuprofeno, naloxona, benzodiazepinas y la combinación de agentes sedantes disminuyen los niveles nocturnos de MT promoviendo su desincronización con la consecuente aparición de las alteraciones de sueño y del delirium en pacientes en estas unidades.¹⁴ (Tabla 1)

Agentes sedantes

Las benzodiazepinas alteran el patrón normal del sueño prolongando el estadio 2, aumentando el tiempo total de sueño pero disminuyendo el sueño de ondas lentas y el REM. Además tiene efectos paradójicos como insomnio, alucinaciones y pesadillas.

Los opioides disminuyen el sueño REM y el sueño de ondas lentas en el periodo posoperatorio, por ejemplo el midazolam, ingrediente activo de un derivado del grupo de las imidazobenzodiazepinas. La base libre es una sustancia lipofílica con poca solubilidad en agua. El nitrógeno básico en la posición 2 del anillo de la imidazobenzodiazepina, le permite al ingrediente activo formar sales con ácidos solubles en agua. Éstos producen una solución inyectable estable y bien tolerada. La acción farmacológica del midazolam se caracteriza por un rápido inicio de efecto y, debido a su expeditiva transformación metabólica, una acción de corta duración. Debido a su baja toxicidad, el midazolam tiene un amplio rango terapéutico. Posee un efecto inductor del sueño y sedante muy rápidos, con intensidad pronunciada. También ejerce un efecto ansiolítico, anticonvulsivante y relajante muscular. Después de la administración I.M. o I.V. se produce amnesia anterógrada de corta duración, por lo que el paciente no recuerda eventos que ocurrieron durante la actividad máxima del compuesto.

La absorción de midazolam en los tejidos musculares es rápida y completa. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan dentro de los 30 minutos. La biodisponibilidad absoluta posterior a la administración intramuscular es mayor del 90%. La absorción después de la administración rectal de midazolam es rápida. La biodisponibilidad absoluta es cercana al 50%. Cuando el midazolam es administrado en inyección I.V., la curva de concentración plasmática/tiempo muestra una o dos fases distintas de distribución. El volumen de distribución en el estado estable es de 0.7 a 1.2 l/kg., del 96 al 98% de la droga se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Existe un paso lento e insignificante de midazolam al líquido cefalorraquídeo. En humanos se ha demostrado que atraviesa lentamente la placenta y penetra a la circulación fetal. Pequeñas cantidades de midazolam se encuentran en la leche humana.

La vida media de eliminación es entre 1.5 y 2.5 horas. La depuración plasmática está en el rango de los 300 a 500 ml/min. Cuando se administra midazolam en infusión I.V., la cinética de su eliminación no es diferente a la de la inyección en bolo. Se ha reportado cierta pérdida de eficacia cuando ha sido utilizado como sedante durante largo plazo en las UCIs.

Cuando se utiliza midazolam en la sedación a largo plazo en las UCIs, deberemos tener en mente que puede desarrollarse dependencia física. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración del tratamiento. Los síntomas de abstinencia ocurren durante el tratamiento prolongado con solución inyectable en las UCIs y puede desarrollarse dependencia física. Por lo tanto la terminación abrupta del tratamiento se acompañará de síntomas de abstinencia. Pueden presentarse los siguientes síntomas: cefaleas, dolor muscular, ansiedad, tensión, inquietud, confusión, irritabilidad, insomnio *de rebote*, cambios en el estado de ánimo, alucinaciones y convulsiones. Debido a que el riesgo de síntomas de abstinencia es mayor después de la discontinuación abrupta del tratamiento, se recomienda que la dosis sea disminuida en forma gradual.

Produce amnesia anterógrada, y aunque frecuentemente este efecto es muy deseable en situaciones como el antes y durante un procedimiento quirúrgico o diagnóstico, la duración del cual está directamente relacionado

con la dosis administrada. La amnesia prolongada puede presentar problemas en pacientes externos, quienes están programados a ser egresados después de la intervención. Después de administrarlo por vía parenteral, los pacientes deben ser dados de alta del hospital o consultorio únicamente si están acompañados por un asistente.

En un estudio realizado por Nagubi y cols. el midazolam disminuyó el *recuerdo* de los eventos preoperatorios, como entrada a la sala de operaciones y la canalización venosa, comparado con la MT la cual no mostró un efecto amnésico. Sin embargo, se comprueba que la premedicación con esta droga en dosis de 0.05mg/kg no afecta las habilidades psicomotoras o cognitivas, ni prolonga la recuperación. Así como la MT, el midazolam proporciona una sedación preoperatoria adecuada, y disminución en la ansiedad, por lo que es una buena opción para sedación en pacientes que serán sometidos a cirugías ambulatorias¹⁵. Estos estudios no han mostrado efectos secundarios, sin embargo, se deberá ampliar la experiencia al respecto.

Propofol

El propofol es un agente hipnótico intravenoso con propiedades farmacocinéticas muy rápidas, que se usa para procedimientos de corta y larga duración. El propofol fue introducido para uso clínico en 1977. Su solvente es una emulsión lipídica a base de aceite de soya con fosfátidos de huevo y glicerol. Es isotónico con un pH neutro. El mecanismo de acción de sus efectos hipnóticos es desconocido. El propofol sigue la correlación entre potencia anestésica y liposolubilidad.

La farmacocinética obedece a un modelo tricompartmental. Se liga fuertemente a las proteínas humanas en un 97 a 98%, en especial la albúmina y también a los eritrocitos. El metabolismo es por gluco y sulfoconjugación hepática, eliminándose los productos de degradación en un 88 % por el riñón. Tiene un aclaramiento metabólico muy elevado de 25 a 35 ml/kg/min, que es mayor que el débito sanguíneo hepático, por lo que no existen otros lugares de biotransformación. Existe un retraso en obtener el equilibrio entre las concentraciones plasmáticas y cerebrales llamado histéresis. Después de un "bolo" el pico cerebral aparece entre el segundo y tercer minuto. La semivida contextual del propofol es el retraso en obtener una disminución de la concentración del 50 %

después de suspender la infusión. Si la duración es corta la semivida contextual es de 5 a 10 min. Al aumentar el tiempo de infusión la semivida contextual aumenta.

El propofol produce una rápida anestesia sin analgesia. Produce una amnesia marcada pero menor que las benzodiazepinas para el mismo grado de sedación. Existe riesgo de *memorización* durante la sedación. En el Sistema Nervioso Central disminuye las resistencias vasculares, el flujo sanguíneo cerebral y el consumo de oxígeno hasta un 36 %. Mantiene la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y la reactividad al CO₂. El efecto protector cerebral es controvertido y aquellos sobre el EEG dependen de la dosis. Modifica poco los potenciales evocados somestésicos en infusión continua.

Por lo tanto, la MT de sus múltiples funciones sobre el organismo, sin duda, de las más relevantes es sobre el sistema nervioso central han sido sus efectos hipnóticos y del sueño. Existen múltiples estudios comparativos con anestésicos de los ya mencionados y MT. Se ha demostrado que la premedicación con la vía oral en adultos jóvenes a dosis de 0.2mg/kg. 50 minutos antes de la inducción de la anestesia, reduce la ansiedad preoperatoria sin afectar la orientación, e incrementa la sedación con dosis menores de propofol y tiopental.¹⁵ Sin embargo, en un estudio realizado en pacientes mayores de 65 años, la MT administrada de forma oral, antes de cirugía electiva, no pareció tener algún efecto comparado con placebo, concluyendo poder deberse a la edad, tipo de cirugía, dosis o vía de administración¹⁶. Estudios realizados en ratones han valorado la administración de dosis altas de MT intravenosa produciendo un profundo estado hipnótico con pérdida del reflejos osteotendinosos, con un mismo efecto hipotensor comparable con el propofol¹⁷.

También hay que considerar que el propofol siendo un sedante, tiene efectos sobre el sistema cardiovascular produce una pronunciada disminución de la función cardiovascular. La reducción de la presión sanguínea es mayor en pacientes hipovolémicos, ancianos, y en pacientes con disfunción ventricular izquierda. A dosis de 2 a 2.5 mg/kg se produce una disminución de la presión arterial del 25 al 40 %. El gasto cardiaco cae un 15 %, el volumen sistólico de eyección un 20 %, las resistencias vasculares sistémicas 15 a 25 % y

el índice de trabajo del ventrículo izquierdo un 30 %.

Analgésicos no opiodes y antiinflamatorios no esteroideos

Estos agentes aumentan los despertares nocturnos y disminuyen la eficacia del sueño debido a la inhibición de las prostaglandinas o disminución en la secreción de la MT, además las alteraciones del sueño pueden ser secundarias a irritación gástrica directa.

Fármacos cardiovasculares:

La dopamina en combinación con propofol aumenta la resistencia intravascular y la presión intracraneal en pacientes anestesiados al atravesar la barrera hematoencefálica. Estos potencializan la disminución del sueño de ondas lentas y el movimiento ocular rápido. Los betabloqueantes causan insomnio y "pesadillas" debido a la supresión del sueño REM y disminución de la secreción de MT, este potencial es dependiente de su solubilidad en lípidos, por lo tanto el sotalol y atenolol causan más alteraciones del sueño que el propanolol y labetalol. La digoxina causa "pesadillas" e insomnio.

Protectores gástricos y antieméticos

Tienen el potencial de causar insomnio, alucinaciones y "pesadillas". La domperidona se asocia a más alteraciones del sueño que la metoclopramida a pesar de su penetración relativamente baja al sistema nervioso central.

Terapia antiasmática

La terapia agresiva con corticosteroides en una terapia adjunta importante en el control de las exacerbaciones de las crisis asmáticas. Estos fármacos producen alteraciones del sueño al disminuir el sueño de onda lenta y REM. La teofilina aumenta la latencia del sueño, la fragmentación y el estadio 1 del sueño y disminuye el tiempo total del sueño y las fases del sueño REM y de onda lenta así mismo se han reportado también en menor número la presencia de "pesadillas".

FARMACO	MECANISMO	ALTERACION DE SUEÑO
CARBAMAZEPINA	ESTIMULACION DE LOS RECEPTORES DE ADENOSINA Y DE LA ACTIVIDAD SEROTONINERGICA	DISMINUCION DEL SUEÑO REM
BENZODIACEPINAS	ESTIMULACION DEL RECEPTOR TIPO A DEL ACIDO GAMA AMINO BUTIRICO	DISMINUCION DEL SUEÑO REM DISMINUCION DEL SUEÑO DE ONDAS LENTAS
FENOBARBITAL	AUMENTO EN LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR TIPO A DEL ACIDO GAMA AMINO BUTIRICO	DISMINUCION DEL SUEÑO REM
OPIOIDES	ESTIMULACION DE LOS RECEPTORES M	DISMINUCION DEL SUEÑO REM DISMINUCION DEL SUEÑO DE ONDAS LENTAS
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACION DE SEROTONINA	AUMENTO EN LA ACTIVIDAD SEROTONINERGICA	DISMINUCION DEL SUEÑO REM DISMINUCION DEL TIEMPO TOTAL DE SUEÑO DISMINUCION DE LA EFICIENCIA DEL SUEÑO
ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS	ESTIMULACION DE LA ACTIVIDAD ANTIMUSCARINICA	DISMINUCION DEL SUEÑO REM
NOREPINEFRINA/EPINEFRINA	ESTIMULACION DE LOS RECEPTORES ALFA	INSOMNIO DISMINUCION DEL SUEÑO REM DISMINUCION DEL SUEÑO DE ONDAS LENTAS
DOPAMINA	ESTIMULACION DE LOS RECEPTORES D2 Y ALFA-1	INSOMNIO DISMINUCION DEL SUEÑO REM DISMINUCION DEL SUEÑO DE ONDAS LENTAS
CORTICOESTEROIDES	REDUCCION DE LA SECRECION DE MELATONINA	INSOMNIO DISMINUCION DEL SUEÑO REM DISMINUCION DEL SUEÑO DE ONDAS LENTAS
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES	INHIBICION DE LA SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS	INSOMNIO DISMINUCION DEL SUEÑO REM DISMINUCION DEL SUEÑO DE ONDAS LENTAS
BETABLOQUEADORES	BLOQUEO BETA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	INSOMNIO DISMINUCION DEL SUEÑO REM PESADILLAS

Cuadro 1. Fármacos y sus alteraciones en el mecanismo del sueño

Agentes antimicrobianos

Las quinolonas incluyendo la ciprofloxacina, esparfloxacina, ofloxacina, grepafloxacino y levofloxacino producen

alteraciones en el sueño debido a la inhibición de los receptores tipo A del ácido gammaaminobutírico. También estas alteraciones del sueño se atribuyen a los mecanismos de defensa del huésped y a la producción de interleucina 6 y citoquinas antiinflamatorias.

Antidepresivos

Debido a sus efectos serotoninérgicos, disminuyen las fases del sueño REM con mínimos efectos en el sueño de onda lenta. La amitriptilina y los otros agentes tricíclicos disminuyen la latencia del sueño y las fases del sueño REM. Clomipramina bloquea completamente el sueño REM y la venlafaxina puede causar "pesadillas" debido a supresión de sueño REM y por estimulación directa de los receptores tipo 2 de la 5- hidroxitriptamina.

Anticonvulsivantes

El fenobarbital disminuye la latencia del sueño y aumenta la eficiencia del mismo al incrementar el estadio 2 del sueño a expensas del sueño REM. El tratamiento agudo con fenitoína y carbamazepina afecta la arquitectura del sueño pero los pacientes adquieren tolerancia con el tratamiento prolongado, además la terapia con fenitoína disminuye la latencia del sueño y los estadios 1 y 2, pero aumenta el sueño de onda lenta. La carbamazepina también aumenta la fragmentación del sueño al disminuir el porcentaje del sueño REM. El valproato disminuye los niveles de MT en sangre.

Terapia farmacológica del insomnio

El insomnio se define como la dificultad para quedarse dormido, mantenerse dormido o la incapacidad de experimentar un sueño restaurador. El tratamiento del insomnio se debe encaminar a todos los componentes del mismo incluyendo el inicio del sueño, su mantenimiento, la calidad de éste y el funcionamiento neurocognitivo del siguiente día.

Aunque la terapia con MT para el tratamiento del insomnio no es avalada por estudios grandes y rigurosos. Muchos de los estudios reportados son pobres en su diseño y calidad, terapias muy cortas y regímenes con dosis y formulaciones variables. Los estudios pequeños, doble ciego, contra placebo han

demostrado una disminución significativa en la latencia del sueño en pacientes con dosis nocturnas de 5 mg de MT. En otros estudios se han utilizado dosis variables de 0.3 - 1 mg demostrando mejoría en la duración del sueño y la latencia del sueño pero no en la calidad de sueño.

La terapia con MT en comparación con el placebo produce un aumento en una hora de sueño en pacientes que corresponde a una mejoría del 47% en cuanto la calidad y cantidad de sueño. La presencia de niveles suprafisiológicos en la mañana producen un retraso en el efecto del inicio de sueño y alteración del efecto que sucede a la 9 de la noche, por lo que se recomiendan dosis de 1 a 2 mg a las 9:00 a.m. para proveer concentraciones plasmáticas de melatonina útiles y minimizar el riesgo de sobredosis diurna. En vista de que la melatonina promueve y sincroniza el sueño actuando a nivel de los receptores de melatonina MT1 se sugiere que los agonistas de los receptores de melatonina sintéticos con un tiempo de acción más rápido pueden ser de utilidad en trastornos del sueño; aunque no han sido probados en estudios con seres humanos.^{18,19}

Melatonina

La MT es relativamente segura en las dosis recomendadas para uso a corto plazo, de acuerdo a experiencia por utilización durante dos años con dosis máximas de 5 mg al día. Los efectos adversos más comunes reportados de las dosis farmacológicas son: fatiga, mareos, cefalea, irritabilidad y sensación de vértigo y los menos comunes: cambios del estado de ánimo, hipotensión, formación de placa aterosclerótica, hiperglicemia, manifestaciones gastrointestinales, aumento de la presión intraocular y fluctuaciones de las hormonas tiroideas y reproductivas. Las dosis altas de 75-300 mg inhiben la ovulación y contribuyen a la infertilidad. Para trastorno del sueño es recomendable su ingestión 30 minutos a una hora antes de dormir. La dosis puede variar de acuerdo con el cuadro clínico y la respuesta terapéutica. Para el fenómeno *jet-lag* es recomendable su ingestión antes de dormir, en la hora local del destino y las noches de tratamiento dependerán del número de husos horarios atravesados. Si previamente se está utilizando MT se deberá de ajustar su ingesta al horario de llegada.

Cuando se usa para turnos de actividad o trabajo de día y noche alternos, su ingestión será una hora antes de dormir al regreso del turno nocturno y no exponerse a la luz solar durante el regreso a casa; para ello se recurre al uso de anteojos oscuros. En la medida que el tratamiento con este medicamento continúa y se intenta recuperar los ritmos biológicos perdidos o amortiguados, el efecto terapéutico puede no manifestarse plenamente antes de los 15 a 20 días.

Se debe tener precaución en pacientes con terapia inmunosupresora y en desórdenes vasculares pues la MT causa vasoconstricción y aumenta la función inmunitaria. Se han publicado reportes de casos con alteraciones en la coagulación, convulsiones, síntomas psicóticos y desorientación con sobredosis de la droga.²⁰

Uso de la melatonina en UCI

Como se ha mencionado se le ha atribuido a la melatonina un efecto protector contra infecciones bacterianas, virales y parasitarias por inmunomodulación y actividad antioxidante. La sepsis grave y el choque séptico constituyen una causa común de ingreso a UCI, condición que involucra importantemente a las células de la inmunidad, la melatonina al ser un antioxidante, con efecto antiapoptótico y su involucro en la generación de genes de expresión de enzimas antioxidantes e inhibición de enzimas prooxidantes, le confiere un importante rol en el choque séptico.

Uso de la melatonina en el choque séptico

El rol de la melatonina en los procesos sépticos es complejo, recientemente se han realizado múltiples estudios en ratas, en donde a la MT se le confiere un efecto benéfico para revertir los síntomas en un choque séptico, por las propiedades antiinflamatorias y disminución en mediadores como las citocinas, factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), supresión de sintetasa de óxido nítrico, que conlleva a hipotensión por pérdida de las resistencias vasculares periféricas por vasodilatación grave⁽¹⁹⁾.

Se ha observado que la MT induce un control en la formación de lipopolisacáridos, esto, presumiblemente por reducción en la circulación de los niveles de TNF α , producción de superóxido en la aorta y sintetasa de óxido

nítrico en el hígado. La inhibición en la secreción de la MT en los ancianos, puede ser explicada por las alteraciones en el ciclo vigilia/sueño, por lo que este grupo se hace más susceptible a las infecciones graves, que lleguen a necesitar terapia intensiva, por falta de los efectos protectores de la MT ya mencionados. Estos efectos fueron observados en ratas viejas. También otros estudios experimentales de este tipo se han llevado a cabo, con una mejoría en los síntomas gastrointestinales por sepsis, ya que normalizó las alteraciones en la motilidad, vaciamiento gástrico al evitar la peroxidación lipídica, activación de cinasas activadas, producción de nitrito, todo lo que conlleva a inflamación, debido a que la substancia interfiere tempranamente en el paso de activación de la cascada oxidativa y proinflamación. Por lo tanto la MT puede funcionar como un agente modulador durante la inflamación y tiene un potencial de ser una nueva clase de antiinflamatorio.

El paciente con Diabetes mellitus como es bien sabido tiene mayor predisposición a las infecciones, que éstas sean graves y puedan producir incluso falla multiorgánica. En estudios sobre los efectos de la MT en ratas diabéticas se ha observado una regulación de lipopolisacáridos disminuyendo los niveles de TNF α y IL-6.

Múltiples estudios en animales se han realizado, sin embargo, hacen falta más estudios clínicos controlados randomizados que confirmen el potencial beneficio en el choque séptico.

Uso de la melatonina en pacientes quemados

La MT cuando interactúa con reactivos tóxicos los cuáles son directos eliminadores de radicales libres (N¹-acetil-2-Formil -5-metoxicinuramine y N¹-Acetil -5-metoxicinuramine). La N¹-Acetil -5-metoxicinuramine es un potente inhibidor de las enzimas pro-oxidantes, la sintetasa de óxido nítrico. La suma de estas acciones, aumenta considerablemente la eficacia de la MT en la protección contra daño del radical libre en comparación con los antioxidantes clásicos que se han utilizado en pacientes con quemaduras⁽²⁰⁾.

Esta puede administrarse de forma segura (una dosis de hasta 20 mg. al día) durante 28 a 30 días y posteriormente, una dosis diaria de 10 mg. por un año. La

administración puede ser oral o parenteral, entre las 20:00 y 22:00 horas, por el ritmo circadiano de esa sustancia. La MT tiene baja toxicidad y puede ser utilizada sola o en combinación con los fármacos existentes para el manejo de pacientes quemados.

Efectos de la melatonina en el tratamiento coadyuvante en pacientes quemados.

El uso de la MT junto con los múltiples antibióticos utilizados ampliamente en los pacientes quemados (por ejemplo beta-lactámicos) y las reacciones adversas comunes asociados con su uso, pueden conferir un menor riesgo de presentación con el uso concomitante de MT.

Los aminoglucósidos se utilizan comúnmente para el tratamiento de infecciones por bacterias. Sus principales efectos negativos implican el riñón e incluyen daños morfológicos graves y deficiencias funcionales, en el peor de los casos, la insuficiencia renal aguda es una consecuencia. La toxicidad a nivel renal se debe al hecho de que los túbulos contorneados proximales muestran una predilección por la captación y retención de la droga, que es seguido por la generación de especies reactivas de oxígeno, destructivas dentro de estas células. Además de la ototoxicidad bien conocida. La MT, parece impedir en estudios experimentales, administrada en combinación con cada aminoglucósido, la toxicidad de los fármacos a dosis de 20 mg al día.

El haloperidol, un antagonista del receptor de dopamina que se utiliza en una variedad de situaciones clínicas, incluyendo lesiones térmicas y para el tratamiento de las psicosis y agitación. Esta droga es dosis-dependiente, especialmente para las células del hipocampo y áreas relacionadas. La base de la toxicidad se cree que es resultado de la inducción de estrés oxidativo. Uno de los efectos secundarios se caracteriza clínicamente por la discinesia tardía, que es una limitación importante de la terapia con neurolepticos. El efecto protector de la MT contra el haloperidol fue documentado en pacientes con la administración de 10 mg al día por 6 semanas, con una reducción de los trastornos del movimiento.

El fenobarbital es un agente antiepiléptico utilizado para el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas parciales y

generalizadas, su uso se extiende para tratar pacientes con quemaduras y para el tratamiento de convulsiones y agitación. Se ha reportado el uso de la MT como tratamiento adyuvante en la epilepsia mioclónica, a dosis de 100 mg al día, en combinación con una dosis baja de fenobarbital. A medida que la dosis de MT se redujo paulatinamente, las crisis reaparecieron y se suprimió de nuevo cuando la melatonina se reinició. Los mecanismos de la actividad anticonvulsivante de esta sustancia puede incluir acciones inhibitorias sobre receptores de glutamato y una potenciación del receptor GABA - benzodiazepina.

Dado que el dolor es un síntoma frecuente en pacientes con lesiones térmicas a menudo requiere el uso de analgésicos como la morfina y sus derivados. La MT disminuye el dolor por sí misma en algunas situaciones clínicas, pero cuando se combina con la morfina o sus derivados, el indol demostró incrementar los efectos antinociceptivos de estos fármacos. Los analgésicos opiáceos también pueden inducir la inmunosupresión y contribuir al desarrollo de infecciones oportunistas. La MT parece reducir la inmunosupresión de una variedad de medicamentos sin disminuir su eficacia y en algunos casos, aumentar su potencia.

Alteraciones del sueño en pacientes con asistencia mecánica asistida

El patrón de sueño en pacientes bajo asistencia mecánica ventilatoria difiere ampliamente del sueño fisiológico. Las modalidades de ventilación tienen influencia en la calidad y cantidad de sueño.¹³

En los pacientes críticamente enfermos y bajo ventilación mecánica las consecuencias del sueño inadecuado son la inducción de catabolismo corporal y de la inmunidad humoral lo cual lleva a retraso en la mejoría clínica del paciente. Además existe una relación entre el exceso de ruido, exceso luz natural y artificial, actividades relacionadas con el cuidado del paciente, el uso de ciertos fármacos y la presencia de sueño inadecuado.

La ventilación con presión soporte aumenta la fragmentación del sueño y disminuye la cantidad de sueño debido a las apneas centrales en comparación con la modalidad asisto-control. Un excesivo nivel de asistencia ventilatoria durante el sueño

promueve las apneas centrales y los esfuerzos ineficaces. Estos dos eventos respiratorios desencadenan los despertares frecuentes, alterando la calidad y cantidad de sueño en los pacientes con ventilación asistida.¹⁴ En pacientes con lesiones térmicas la MT es también un poderoso antioxidante y potente protector del daño tisular.¹⁴ Entre sus beneficios se encuentran la estimulación de las actividades de las enzimas antioxidantes, reducción de las citoquinas proinflamatorias, inhibición de las moléculas de adhesión, efectos cronobióticos y reducción en la toxicidad de ciertos fármacos utilizados en los protocolos de tratamiento antibiótico.

Ramelteon®

El Ramelteon (Rozerem) es un agonista altamente selectivo de los receptores de melatonina MT1/MT2 que ha sido aprobado recientemente por la FDA para el tratamiento del insomnio. Posee una vida media de 1.2 horas y una biodisponibilidad de menos del 2 % debido a su metabolismo de primer paso. Su vía metabólica primaria es la oxidación a grupos carbonilo y hidroxilo y metabolismo secundario a compuestos glucoronidos. El 8% se elimina por la orina y 4 % por las heces.

Se recomienda no administrar con comidas altas en grasas ya que disminuye su absorción. La dosis recomendada es de 8 mg vía oral treinta minutos antes de irse a la cama.^{21,22,23} Su presentación es en tabletas.

Este antagonista ha mostrado ser más eficaz y efectivo en aumentar el tiempo total de sueño hasta por 5 semanas, sin efectos adversos en los exámenes de desempeño conductual y cognitivo.

Entre sus efectos adversos destacan cefalea (7%), somnolencia (5%), mareos (5%), náusea (3%), fatiga (4%) y exacerbación del insomnio (3%). El ramelteon no causa síndrome de abstinencia.

La interacción con otras drogas puede presentarse: rifampicina el cual es un potente inductor de enzimas CYP disminuye el efecto del ramelteon, ketoconazol (fuerte inhibidor CYP3A4), fluconazol (inhibidor de CYP2C9) aumenta los niveles de este fármaco, así como evitar el uso concomitantes con alcohol, ya que por sí solo puede causar somnolencia y puede tener un efecto aditivo a este y perjudicial.

Su uso en el embarazo basado en estudios realizados con animales puede causar daño fetal. El cual no se debe usar a menos que el beneficio justifique el riesgo potencial. Su uso

en niños no ha sido establecido. En pacientes geriátricos no está contraindicado ya que no hay diferencias estadísticamente significativas de seguridad y eficacia usado en paciente jóvenes o ancianos. No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática por riesgo de mayor deterioro en la función.

Referencias bibliográficas

1. Forsling ML, *Melatonin Current Opinion in Endocrinology & Diabetes* 2001;8:147-153
2. Josephine A, *Melatonin, Circadian Rhythms, and Sleep N Engl J Med* 2000; 343:15:1114-1116 Editorial
3. Pandi- Perumal S.R, Srinivasan V, Maestroni J.M, Cardinali D.P et al. *Melatonin: Nature's most versatile biological signal*. FEBS Journal 2006: 2814-2828.
4. Seithkurippu R, Venkatramanujan S, Warren Spence D, Cardinali D. *Role of melatonin system in the control of sleep. Therapeutic implications*. CNS Drugs 2007; 21(12):995-1018.
5. Shochat T, Haimov I, Lavie P. *The key to the gate of sleep*. Annals of Medicine. 1998; 30: 109-114 .
6. Molina-Carballo A, Muñoz-Hoyos A, Reiter RJ y cols. *Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant therapy in a child with severe myoclonic epilepsy: two years' experience*. J Pineal Res 1997;23:97-105
7. Bellipanni G, Marzo DF, Blasi F y cols. *Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: our personal experience* Ann NY Acad Sci 2005;1057:393-402.
8. Collop N, Salas R, Delayo M. Normal sleep and circadian processes. Crit Care Clin 2008; 24: 449-460.
9. Cajochen C, Wirz -Justice, Wirz-Justice K. *Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep*. Journal of Neuroendocrinology. 2003 (15): 432-437.
10. Vela-Bueno A, Olavarrieta-Bernardino S, Fernandez -Mendoza J, Aguirre-Bercoac A. *Melatonin, sleep, and sleep disorders*. Sleep Med Clin .2007: 303-312.
11. Morera A, Henry M, Abreu P, García R. *Uso terapéutico de la melatonina en psiquiatría: un análisis bibliográfico de 39 años*. Acta Esp Psiquiatr. 2006; 34(5):344-351.
12. Thorne Research. *Melatonin. Alternative Medicine Review*. 2005 (10); 4: 326-336.
13. Bourne R.S, Mills G.H. *Sleep disruption in critically ill patients- pharmacological considerations*. Anaesthesia 2004; 54: 374-384.
14. Olopsson K, Alling C, Lundberg D, Malmros C. *Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated and artificially ventilated intensive care patients*. Acta Anesthesiol Scand 2004; 48: 679-684.
15. Naguib M, Samarkandi AH, Moniem MA y cols. *The Effects of Melatonin Premedication on Propofol and Thiopental Induction Dose-Response Curves: A Prospective, Randomized, Double-Blind Study* Anesth Analg 2006;103; (6):1448-1452

16. Capuzzo M, Zanardi M, Schifino E y cols. *Melatonin Does Not Reduce Anxiety More than Placebo in the Elderly Undergoing Surgery* Anesth Analg 2006;103:121-123
17. Naguib M, Hammond, Schmid PG y cols. *Pharmacological effects of intravenous melatonin: comparative studies with thiopental and propofol* British Journal of Anaesthesia 2001;90(4): 504-507
18. Cabello B, Parthasarathy S, Mancebo J. *Mechanical ventilation : let us minimize sleep disturbances.* Current Opinion in Critical Care 2007; 13: 20-26.
19. Bourne R, Mills G, Minelli C. *Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomized controlled trial.* Critical Care. 2008 (12); 2: 1-9.
20. Morin AK, Jarvis CI, Lynch AM. *Therapeutic options for the sleep maintenance and sleep onset insomnia.* Pharmacotherapy. 2007;27: 80-110.
21. Pandi-Perumal S et al. *the use of melatonergic of the treatment of insomnia- Focus on ramelton* nat clin pract Neurol 2007; 3 (4) 221-8
22. Taylor JR, Vasquez CM, campell KM. *Pharmacologic Management of chronic insomnia.* South Med J. 2006;99 (12): 1373-1377.
23. Morin AK, Jarvis CI, Lynch AM. *Therapeutic options for the sleep maintenance and sleep onset insomnia.* Pharmacotherapy. 2007;27: 80-110.