

Uso de melatonina en población pediátrica: Una revisión de bibliografía.

Merino Castillo N¹, Kasztan Dueñas B. ¹, Cabrera Lues M. ¹, Nehme Duran V.², Cabrera Artal M. ³, Lai Zheng K. ³, Romero Tapia, C⁴

1. Interno Medicina, Universidad de los Andes, Santiago, Chile.
2. Alumna Medicina, Universidad de los Andes, Santiago, Chile.
3. Médico Cirujano, Universidad de los Andes, Santiago, Chile.
4. Químico Farmacéutico, Universidad Andres Bello, Santiago, Chile.

Resumen

Introducción. El uso de melatonina en la población pediátrica ha aumentado significativamente como tratamiento para trastornos del sueño, a pesar de la limitada regulación y evidencia sobre su seguridad y eficacia en este grupo de edad. **Metodología.** Esta revisión de bibliografía examina la literatura disponible para evaluar la seguridad y eficacia de la melatonina como fármaco en niños con trastornos del sueño. Se realizaron búsquedas exhaustivas en bases de datos como PubMed, Epistemonikos y Scielo, utilizando términos MESH y glosa libre para seleccionar estudios relevantes. De un total de 60 resultados, se seleccionaron 7 estudios que cumplían con los criterios de inclusión. **Resultados** muestran que los efectos adversos graves de la melatonina en niños son poco frecuentes. Los efectos adversos más frecuentes que se observaron fueron no graves, como cefalea y náuseas. No se encontraron retrasos significativos en el desarrollo puberal con el uso a corto plazo de melatonina, pero se observó una tendencia hacia un retraso en estudios a largo plazo. En cuanto a la eficacia, la melatonina demostró mejorar la latencia del sueño y otros parámetros relacionados en niños con trastornos del sueño. **Conclusión.** se puede asegurar con un moderado nivel de certeza que los eventos adversos graves son infrecuentes, y que predominan reacciones adversas leves como cefalea, náuseas, entre otros. Sin embargo, no se logró demostrar un impacto en el retraso del desarrollo puberal entre los 2 y 4.5 años de uso continuo de melatonina, por lo que se requieren mayores estudios para esclarecer su efecto real.

Palabras claves: Melatonina; pediatría; trastornos del sueño del ritmo circadiano; seguridad; eficacia.

Abstract

Introduction. The use of melatonin in the pediatric population has significantly increased as a treatment for sleep disorders, despite limited regulation and evidence regarding its safety and efficacy in this age group. **Methodology.** This literature review examines the available literature to assess the safety and efficacy of melatonin as a drug in children with sleep disorders. Comprehensive searches were conducted in databases such as PubMed, Epistemonikos, and Scielo, using MeSH terms and free-text search to select relevant studies. Out of a total of 60 results, 7 studies meeting the inclusion criteria were selected. **Results** show that serious adverse effects of melatonin in children are rare. The most common adverse effects observed were non-serious, such as headache and nausea. No significant delays in pubertal development were found with short-term use of melatonin, but a trend toward delay was observed in long-term studies. Regarding efficacy, melatonin demonstrated improvement in sleep latency and other related parameters in children with sleep disorders. **Conclusion,** it can be reasonably assured that serious adverse events are infrequent, and mild adverse reactions such as headache, nausea, among others, predominate. However, no impact on pubertal development delay between 2 and 4.5 years of continuous melatonin use was demonstrated, thus further studies are needed to clarify its real effect.

Keywords: melatonin; pediatrics; sleep disorders; safety; efficacy.

Introducción

La melatonina es una neurohormona endógena producida principalmente por la glándula pineal. Esta es la encargada de la regulación del ciclo sueño-vigilia en el organismo humano a través de su actividad sobre los receptores MT1, MT2 y MT3. No solo se ha visto que regula el ciclo circadiano, sino que también tiene un rol como inductor del sueño, capacidad antioxidante y efecto anticancerígeno, como lo han demostrado estudios con embriones humanos [1].

Actualmente, existen a la venta suplementos que imitarían las funciones reguladoras de la melatonina endógena, encontrándose disponibles en diversos formatos, tales como comprimidos, cápsulas, gomitas, chicles, entre otros [2].

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), en su última reunión de comité el año 2021, definió que la melatonina sigue considerándose como un suplemento, por lo que no se encuentra regulada para el tratamiento del insomnio u otras patologías, siendo la excepción para el tratamiento a corto plazo en niños y adolescentes con desórdenes del sueño en concomitancia con un trastorno del espectro autista, en los que la evidencia ha demostrado que el uso de melatonina oral en dosis de 0.2 a 5 mg podría tener una efectividad y seguridad relativa [3]. Pese a que la melatonina no está aprobada oficialmente por la FDA, instituciones médicas como la Academia Americana de Médicos de Familia (AAFP), reconoce que la melatonina puede ser eficaz para tratar el insomnio en niños sanos y en aquellos con discapacidades físicas o de aprendizaje, considerando seguro su uso a corto plazo en niños [4].

Existe poca regulación respecto al uso de este suplemento, no existiendo una categorización exacta sobre su dosis terapéutica, máxima o sobre sus posibles efectos adversos que puedan causar en la población adulta o en la pediátrica. No obstante, es un fármaco sumamente distribuido y comercializado, teniendo un aumento en su comercialización de 0.4% entre 1999 y 2000 a 2.1% entre 2017 y 2018 en Estados Unidos [5], además de existir en múltiples formatos llamativos como gomitas, siendo un “fármaco de mostrador” que se puede adquirir sin restricción alguna.

El objetivo de este trabajo es realizar una búsqueda dentro de la literatura científica, para así proporcionar una síntesis sobre diversos estudios acerca de la melatonina y averiguar qué es lo que dice la evidencia en cuanto a su seguridad y eficacia para tratar los trastornos del sueño.

Materiales y métodos

Para la presente investigación se realizó la búsqueda de trabajos publicados a la fecha utilizando como base de datos PubMed, Epistemonikos y Scielo. La revisión utilizó tanto términos MESH como glosa libre. Los términos empleados mediante sistema MESH fueron Melatonin/adverse

effects, Melatonin/toxicity, Sleep; mientras que Melatonin, Safety, Adverse effects, Children como términos libres.

La búsqueda fue realizada el 23 de noviembre de 2023. En PubMed se utilizaron los términos “(("Melatonin/adverse effects"[Mesh] OR "Melatonin/toxicity"[Mesh])) AND "Sleep"[Mesh]”, usando como filtro Child: “birth-18 years”. En Epistemonikos se emplearon los términos “(title:(Melatonin) OR abstract:(Melatonin)) AND (title:(Safety) OR abstract:(Safety)) OR (title:(Adverse effects) OR abstract:(Adverse effects)) AND (title:(Children) OR abstract:(Children))) OR abstract:(title:(Melatonin) OR abstract:(Melatonin)) AND (title:(Safety) OR abstract:(Safety)) OR (title:(Adverse effects) OR abstract:(Adverse effects)) AND (title:(Children) OR abstract:(Children))”. No se agregó ningún filtro. Finalmente, en Scielo se ocuparon los términos (Melatonin) AND ((Safety) OR (Adverse effects) OR (Toxicity) OR (Dosing))”, sin ningún otro filtro.

Asimismo, se utilizó como criterio de elegibilidad que los estudios realizados cumplieran con los criterios de Población, Intervención, Control y Outcome (PICO) previamente establecido como pregunta de investigación, teniendo como grupo de estudio pacientes menores de 18 años sanos o con trastornos del sueño que como intervención hayan recibido melatonina en donde se reporte tanto efectos adversos como eficacia del medicamento. Finalmente se obtuvo un total de 60 resultados de los cuales 15 cumplen con criterios de elegibilidad según título y abstract.

Los principales criterios de inclusión fueron: estudios en pacientes menores de 18 años para enfocar los estudios encontrados en población pediátrica. Se seleccionaron estudios en español o inglés para ampliar la cantidad de información que se pudiera analizar. No se utilizaron filtros por tipo de estudio o año de publicación porque restringía mucho los resultados de búsqueda. Entre los criterios de exclusión, se dejaron de lado estudios que: analizaron solamente melatonina de liberación prolongada o análogos de melatonina b-methyl-6-chloromelatonin, revisiones narrativas, población sólo incluía niños y adolescentes con trastorno del espectro autista, población solo estudiaba población general y estudios que no incluían evaluación o criterios de calidad.

Finalmente, los estudios escogidos fueron analizados por un comité de 3 personas independiente mediante el sistema de Critical Appraisal Tools de la Universidad de Oxford (CAT) para determinar el riesgo de

sesgo de dichas investigaciones, de esta forma se descartan los textos por riesgo de sesgo o calidad muy débil de la información, quedando 7 documentos para su análisis completo. Se utilizó la metodología GRADE para calificar la evidencia encontrada y realizar el posterior análisis requerido para responder la pregunta de investigación.

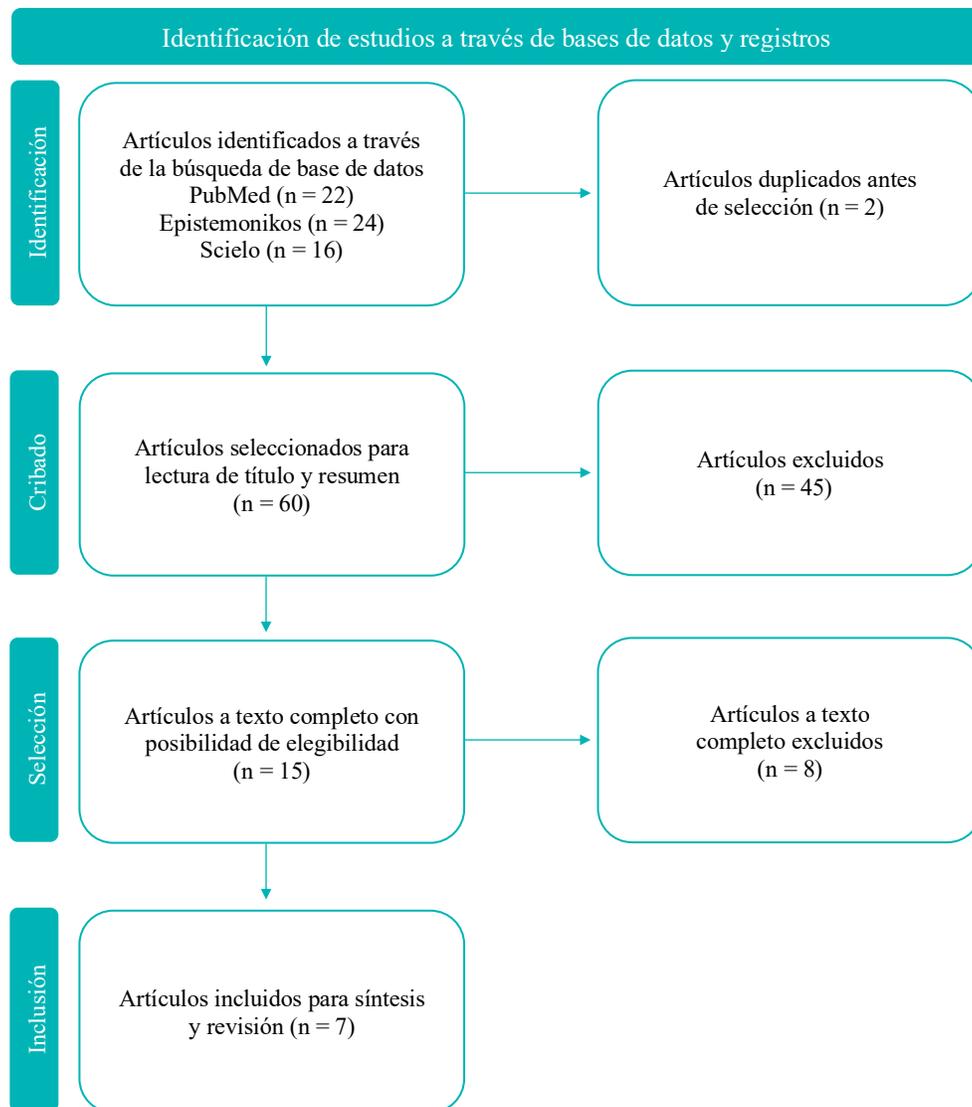


Figura 1: Diagrama de Flujo Prisma.

Resultados

De la búsqueda, se seleccionaron 7 estudios que se ajustaban a los criterios detallados anteriormente. Los trabajos seleccionados fueron descritos en la tabla 1.

Artículo	Diseño artículo	Evaluación del sesgo
Salanitro et al. (2022).	Revisión sistemática.	Bajo riesgo de sesgo.
Händel et al. (2023).	Revisión sistemática.	Bajo riesgo de sesgo.
Gringras et al. (2012)	Estudio Clínico Aleatorizado.	Bajo riesgo de sesgo.
Malow et al. (2021).	Estudio Clínico Aleatorizado.	Moderado riesgo de sesgo.
Zwart et al. (2018).	Estudio observacional prospectivo.	Moderado riesgo de sesgo.
Van Geijlswijk et al. (2011).	Estudio observacional prospectivo.	Moderado riesgo de sesgo.
Carr et al. (2017).	Estudio observacional prospectivo.	Moderado riesgo de sesgo.

Tabla 1: Estudios seleccionados y su respectivo riesgo de sesgo

Efectividad y tolerabilidad:

Respecto a la revisión sistemática por Salanitro et al. [6], en la cual se evaluó efectividad y tolerabilidad en población con trastornos mentales y/o del sueño, tales como Insomnio, Trastorno de espectro autista, Síndrome de retraso de fase del sueño, Trastorno de déficit atencional e hiperactividad, Trastornos del neurodesarrollo, Discapacidad intelectual.

Esta revisión incluyó 34 ensayos clínicos aleatorizados, de los cuales un total de 21 estudios analizó población pediátrica con un total de 974 participantes. El análisis de estos estudios demostró una mejora significativa tanto en la Latencia del sueño (LS) diaria (n=632, DM -30.46, CI 95% -38.12 a -22.79, I2=56.78%), LS en actigrafía (n=414, DM -20.37, CI 95%, -27.28 a -13.47, I2=55.76%), Tiempo total de sueño (TTS) diario (n=570, DM 41.24, CI 95%, 25.47 a 57.02, I2=83.5%) y TTS en actigrafía (n=366,

DM 25.82, CI 95%, 6.64 a 44.99, I2=70.29%) con el uso de melatonina en comparación a placebo en pacientes pediátricos con los trastornos previamente mencionado. Sin embargo, no demostró diferencias respecto al número de despertares nocturnos.

Respecto a tolerabilidad, 24 de los 34 estudios analizados reportaron efectos adversos, y solamente 4 reportaron abandono de pacientes a raíz de estos. El resultado del metaanálisis no demostró diferencias significativas de tolerabilidad de melatonina en comparación al placebo.

Efectos Adversos:

La revisión sistemática realizada por Händel et al. [7], reporta que solamente 11 estudios randomizados analizaron efectos adversos severos con el uso de melatonina en un total de 855 pacientes. Los resultados demostraron que la asociación con efectos adversos severos (como convulsiones, irritación severa en la piel, pesadillas, irritabilidad o apendicitis aguda), con el uso de melatonina son poco frecuentes RR 1.03 (CI95%, 0.58–1.86), I2=0%) y RD0.00(CI95%, 0.02- 0.02),I2=0%) con un moderado nivel de certeza.

Asimismo, 17 fueron los ensayos clínicos randomizados que reportaron efectos adversos no severos con el uso de melatonina. Al analizar a 1017 participantes, los resultados muestran que el número de pacientes que experimentan eventos adversos no graves aumenta después de la utilización e melatonina, RR1.56 (CI95%1.01–2.43, I2=47%), y RD 0.06 (CI95%0.01–0.10), I2=36%, con un moderado nivel de certeza. Dentro de los efectos adversos no graves se reportó: cefalea, náuseas, eritema malar y de lóbulos auriculares, dolor ocular y ojo rojo, fatiga, somnolencia, mareos, vómitos, síntomas e infecciones de influenza, cambios en el estado de ánimo y cognición, dolor musculoesquelético y problemas gastrointestinales.

Ninguno de los efectos adversos reportados por el uso de melatonina se vio afectado por la edad, el sexo, la duración, el tipo de liberación ni dosis.

Efectos en el Desarrollo Puberal:

Si bien no existe un metaanálisis al respecto de los datos, se rescatan 4 estudios para analizar, en los cuales se reportaron resultados de los efectos del uso de melatonina en el desarrollo puberal. En el estudio de

Malow et al., 2021 [8] (n=31) y Carr et al., 2017 [9] (n=41), no se encontró ningún retraso en el desarrollo puberal después de un promedio de 2 y 4.3 años de uso continuo de melatonina con dosis de 2 a 15 mg escalonadas según respuesta terapéutica. En el estudio de van Geijlswijk et al., 2011 [10], el inicio de la pubertad no pareció alterarse después de 3,1 años de tratamiento con melatonina (n=19). Por otro lado, el estudio de Zwart et al., 2018 [11], se observó una tendencia hacia un retraso en el momento de la pubertad cuando estos fueron estudiados por mayor tiempo (7.1 años).

Discusión

Con respecto a las reacciones adversas de la melatonina, se ha documentado en la literatura que los efectos secundarios severos son poco frecuentes, con un nivel moderado de certeza. Según Händel et al, la incidencia de los efectos adversos no graves era más frecuente sin importar el sexo, edad o dosis de melatonina, respaldado con evidencia significativa, igualmente con un moderado nivel de certeza. Entre ellos se mencionan: cefalea, náuseas, eritema malar y de lóbulos auriculares, dolor ocular y ojo rojo, fatiga, somnolencia, mareos, vómitos, síntomas e infecciones de influenza, cambios en el estado de ánimo y cognición, dolor musculoesquelético y problemas gastrointestinales. Además, al comparar la melatonina con un placebo, no se demostró diferencia significativa en cuanto a la tolerabilidad ni despertares nocturnos. Ante su uso continuo, por un periodo de 2 a 4.3 años, no se identificó ningún retraso en el desarrollo puberal, sin embargo, no se puede descartar al extender este periodo a 7.1 años.

Por otro lado, Gringras et al [12], reportó una incidencia de efectos adversos similares tanto para los pacientes que usaban melatonina y los del grupo placebo. Consideramos que se requieren estudios adicionales para afirmar mayor seguridad sobre el uso de melatonina en población pediátrica.

En lo que respecta a la eficacia de la melatonina en el tratamiento en trastornos del sueño en población pediátrica, según Salanitro, se evidenció una mejora significativa en la latencia del sueño, latencia del sueño en actigrafía, tiempo total de sueño y tiempo total de sueño en actigrafía, en comparación con el placebo. En el estudio randomizado de Gringras et al [12], se encontró evidencia significativa de que la melatonina puede aumentar el tiempo total de sueño en hasta 22.4 minutos en niños con trastornos del neurodesarrollo, siendo aún más efectiva en niños con mayor latencia de sueño, y tiempos de despertar más tempranos que el placebo de hasta 46.3 minutos. Esto podría atribuirse al efecto conocido de la

melatonina en la regulación del ciclo circadiano, dado que es una hormona que de igual manera se produce de forma endógena.

En términos de la presente revisión, las fortalezas radican en la exhaustiva búsqueda realizada, utilizando criterios definidos para la inclusión de trabajos relevantes y la exclusión de estudios no relacionados con el objetivo establecido. De un conjunto inicial de 62 estudios, se descartaron 55, seleccionando únicamente 7 para su análisis. En cuanto a las debilidades que presenta, son con relación a las limitaciones que presentan los estudios seleccionados. Entre las limitaciones, se destaca el hecho que la mayoría de estos, se centraron en pacientes con algún trastorno del neurodesarrollo o están utilizando algún fármaco estimulante, lo que dificulta la extrapolación de los hallazgos sobre la eficacia de la melatonina a la población general. Además, otra limitación identificada dentro de los estudios analizados, es que no mencionan de forma clara cuáles reacciones adversas presenta la melatonina, incluso algunos de estos, no indicaron si existían o no estas afectaciones.

Conclusión

El uso de melatonina en la población pediátrica se destaca como un tema relevante debido a su uso creciente y generalizado sin regulación por parte de la FDA, junto con el consumo indiscriminado entre los niños. En consecuencia, comprender sus posibles efectos adversos, su seguridad y su eficacia, se convierte en una prioridad fundamental. A partir de los estudios analizados, se puede asegurar con moderado nivel de certeza, que los eventos adversos graves son sumamente infrecuentes, siendo los más frecuentes las reacciones leves como cefalea, náuseas, eritema malar y de lóbulos auriculares, dolor ocular y ojo rojo, entre otras. Además, no se identificó retraso del desarrollo puberal por uso continuo de melatonina por 2 y 4.3, faltando estudios para dilucidar su efecto en un uso más prolongado. En cuanto a su eficacia en el tratamiento de los trastornos del sueño, se evidencia una mejoría significativa en la latencia del sueño y tiempo total de sueño. Si bien la evidencia actual sugiere que el uso de melatonina en la población pediátrica es generalmente seguro y eficaz, se requiere investigaciones adicionales para confirmar su seguridad a largo plazo y establecer pautas de uso más precisas y efectivas.

Contribuciones y Agradecimientos

En este trabajo se reconoce el apoyo de Claudio Romero Tapia, Químico Farmacéutico, licenciado en la Universidad Nacional Andrés Bello, Magíster en Atención Farmacéutica Hospitalaria, Universidad de Valencia, España; Profesor cátedra de la asignatura “Farmacología Médica” en la Universidad de los Andes. Se destaca por ser el principal revisor e impulsor del trabajo. Los autores de este trabajo contribuyeron todos por igual en las mismas tareas, incluyendo discusión en reuniones de trabajo, búsqueda de fuentes de información, selección de fuentes relevantes, síntesis de la información y redacción del trabajo final.

Se declara en los siguientes ámbitos:

Fondos: Los autores declaran no haber recibido una subvención específica para esta investigación de ninguna agencia de financiación, ya sea del sector público, privado o de alguna organización sin fines de lucro.

Conflicto de intereses: Los autores de este artículo declaran que no tienen conflictos de interés que puedan influir en la presentación o interpretación de los resultados.

Consentimiento del paciente para publicación: No requerido.

Referencias

- [1] Voiculescu SE, Zygouropoulos N, Zahi CD, Zagrean AM. Role of melatonin in embryo fetal development. *J Med Life* [Internet]. 2014 [citado el 8 de abril de 2024] Oct-Dec;7(4):488-92. PMID: 25713608; PMCID: PMC4316124 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25713608/>
- [2] Alteraciones del sueño en Pediatría: recomendaciones de uso de Melatonina [Internet]. *Aeped.es*. [citado el 23 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.aeped.es/grupo-sueno/documentos/alteraciones-sueno-en-pediatria-recomendaciones-uso-melatonina>
- [3] Zhang B, Kasim S, Harrouk W, Asante K. Melatonin Pharmacy Compounding Advisory Committee Meeting. United States Food and Drug Administration [Internet]. 2021 [citado el 8 de abril de 2024] Disponible en: <https://www.fda.gov/media/150006/download>
- [4] Babineau S, Goodwin C, Walker B. FPIN's clinical inquiries. Medications for insomnia treatment in children. *Am Fam Physician* [Internet]. 2008 [citado el 24 de mayo de 2024];77(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18297962/>
- [5] Li J, Somers VK, Xu H, Lopez-Jimenez F, Covassin N. Trends in use of melatonin supplements among US adults, 1999-2018. *JAMA* [Internet]. 2022 [citado el 24 de marzo de 2024];327(5):483. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2788539?guestAccessKey=c85385a8-83d2-4319-b33b-21acf8daad72&utm_source=For_The_Media&utm_medium=referral&utm_campaign=ftm_links&utm_content=tf&utm_term=020122
- [6] Salanitro M, Wrigley T, Ghabra H, de Haan E, Hill CM, Solmi M, Cortese S. Efficacy on sleep parameters and tolerability of melatonin in individuals with sleep or mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci & Biobehav Rev* [Internet]. 2022. [citado el 26 de marzo de 2024];139(104723):104723. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763422002123?via%3Dihub>
- [7] Händel MN, Andersen HK, Ussing A, Virring A, Jennum P, Debes NM, et al. The short-term and long-term adverse effects of melatonin treatment in children and adolescents: a systematic review and GRADE assessment. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2023 [citado el 26 de marzo de 2024];61 (102083):102083. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37483551/>
- [8] Malow BA, Findling RL, Schroder CM, Maras A, Breddy J, Nir T, et al. Sleep, growth, and puberty after 2 years of prolonged-release melatonin in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2021. [citado el 26 de marzo de 2024];60(2):252-261.e3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31982581/>
- [9] Carr R, Wasdell MB, Hamilton D, Weiss MD, Freeman RD, Tai J, et al. Long-term effectiveness outcome of melatonin therapy in children with treatment-resistant circadian rhythm sleep disorders. *J Pineal Res* [Internet]. 2007;43(4):351. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17910603/>
- [10] Van Geijlswijk IM, Mol RH, Egberts TCG, Smits MG. Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia. *Psychopharmacology* [Internet]. 2011 [citado el 8 de abril de 2024];216(1):111–20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21340475/>

Uso de melatonina en población pediátrica: Una revisión de bibliografía.

[11] Zwart T, Smits M, Egberts T, Rademaker C, van Geijlswijk I. Long-term melatonin therapy for adolescents and young adults with chronic sleep onset insomnia and late melatonin onset: Evaluation of sleep quality, chronotype, and lifestyle factors compared to age-related randomly selected population cohorts. *Healthcare (Basel)* [Internet]. 2018 [citado el 8 de abril de 2024];6(1):23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29498667/>

[12] Gringras P, Gamble C, Jones AP, Wiggs L, Williamson PR, Sutcliffe A, et al. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *BMJ* [Internet]. 2012. [citado el 26 de marzo de 2024];345:e6664–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23129488/>