



Puesta al día en las aplicaciones de la melatonina+triptófano+vitamina B6 en Pediatría

G. Pin¹, E. Cardo², S. Rey³, P. Smeyers⁴, M. Merino⁵, O. Sans⁶, R. Kireev⁷

¹Jefe del servicio de la Unidad de Pediatría Integral. Unidad de Sueño, Hospital Quirónsalud, Valencia, ²Neuropediatra del Hospital Son Llatzer. Miembro del grupo de investigación Desarrollo y Psicopatología (DEVPSY), Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de la Salud (IUNICS), Palma de Mallorca, ³Pediatra de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), Urgencias Pediátricas del Complejo Hospitalario Universitario de Orense (CHUO), ⁴Responsable de Epilepsia del Servicio de Neuropediatría y Unidad Multidisciplinar de Epilepsia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, ⁵Responsable de la Unidad de Neurofisiología Clínica Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid, ⁶Unidad de Trastornos del Sueño. Departamento de Neurofisiología. Servicio de Neurología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, ⁷Investigador sénior del Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS)

Justificación

La aparición en el mercado de diferentes productos asociados a la melatonina obliga a clarificar su farmacología, características e indicaciones en Pediatría. Para tal fin, un grupo de profesionales de diferentes áreas y centros pediátricos ha realizado una revisión de la literatura disponible en el momento actual sobre la seguridad, eficacia e indicaciones de la asociación de melatonina y triptófano, que fue puesta en común en una reunión presencial realizada en Diciembre de 2016 en Madrid (España).

Declaración de conflicto de intereses: la reunión presencial recibió el apoyo logístico de laboratorios Humana España, que financió el desplazamiento de los integrantes del grupo de estudio.

Melatonina. Síntesis, metabolismo, mecanismos moleculares de acción y funciones

La melatonina, n-acetil-5-metoxitriptamina, es una indolamina endógena producida principalmente por la glándula pineal. Se secreta durante la noche como consecuencia de la actividad de un reloj circadiano localizado en el

núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ), y su secreción es suprimida por la luz⁽¹⁻⁴⁾. Juega un papel clave en la regulación del ritmo circadiano, además de tener efectos sobre el sistema inmunitario, ser un potente antioxidante, tener propiedades oncostáticas⁽¹⁾ y estar implicada en el desarrollo embrionario temprano⁽²⁾.

Otros órganos donde se sintetiza y que justifican su influencia en diferentes funciones fisiológicas son: la retina, el tracto gastrointestinal, la piel y la médula ósea, habiéndose descrito también su secreción en los linfocitos⁽⁵⁾.

Síntesis y metabolismo de la melatonina

La glándula pineal sintetiza melatonina a partir del L-triptófano de la dieta que, tras su hidroxilación y descarboxilación, se convierte en serotonina. A su vez, la serotonina es transformada en n-acetilserotonina por la n-acetiltransferasa y, posteriormente, por acción de la hidroxindol-O-metiltransferasa, se forma la melatonina⁽¹⁾. Además, se ha demostrado que algunos factores nutricionales, como la disponibilidad de triptófano, folato y vitamina B6, también podrían influir en su producción^(1,6) (Fig. 1).

La melatonina es muy lipofílica, por lo que no se almacena, sino que se libera a la circulación y, por tanto, está

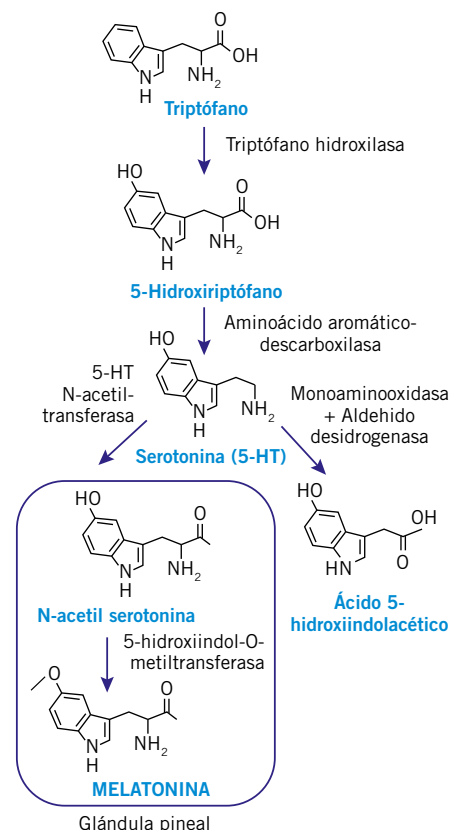


Figura 1. Vía de síntesis de la melatonina.

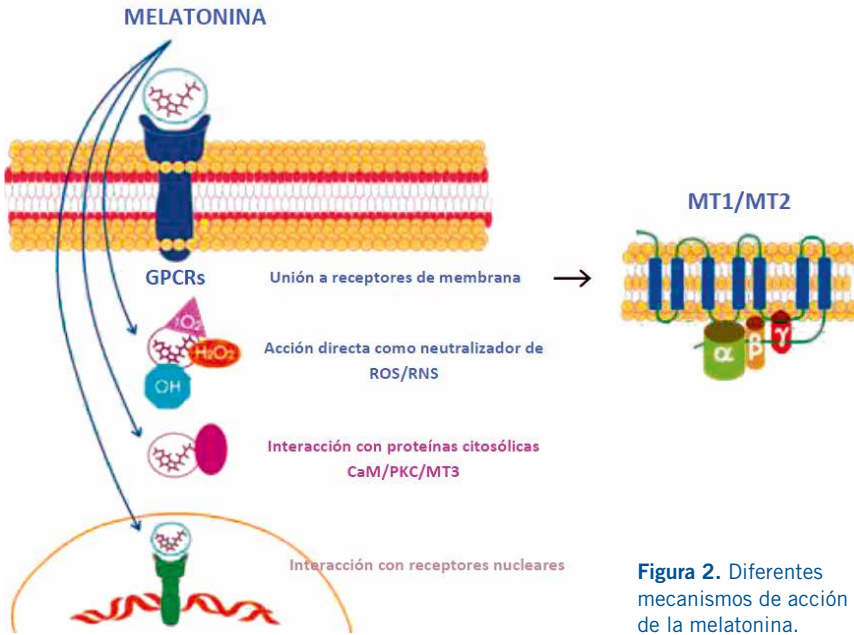


Figura 2. Diferentes mecanismos de acción de la melatonina.

biodisponibilidad es baja, con variaciones en función del sujeto (3-15%), su $t_{1/2}$ presenta valores similares a la observada en niños y adolescentes. Sin embargo, en niños prematuros privados de la exposición circadiana normal intrauterina a la melatonina materna, la $t_{1/2}$ es de aproximadamente 16 h. Dado que ambos perfiles farmacocinéticos difieren, la dosificación de melatonina para estos últimos no puede ser extrapolada a partir de estudios de adultos⁽⁹⁾.

Mecanismos moleculares de acción de la melatonina y funciones

La melatonina puede actuar a través de la interacción con receptores de membrana (MT1 y MT2) y con receptores nucleares (RZR/ROR). Además, ejerce funciones no mediadas por receptor al interactuar directamente con algunas proteínas citosólicas, como son el complejo calcio-modulina y la calreticulina, así como de depuración de radicales libres de oxígeno y nitrógeno (ROS/RNS)⁽¹⁰⁾ (Fig. 2).

A través de esta interacción con diversos receptores y complejos, es capaz de mediar en numerosos procesos a diferentes niveles, que se resumen en la figura 3⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

presente en diversos fluidos, tejidos y compartimentos celulares. Circula en plasma unida en un 80% a la albúmina y el resto en forma libre⁽⁶⁾. La mayor parte (85-90%) se metaboliza en el hígado por acción del citocromo P450 (CYP1A1 y CYP1A2), convirtiéndose en 6-hidroximelatonina, que es conjugada con sulfato para ser excretada en orina como 6-sulfatoximelatonina, forma bajo la que se elimina aproximadamente el 90% de la melatonina administrada⁽¹⁾. Su metabolismo es rápido y su vida media en los seres humanos después de la administración exógena es corta, oscilando entre 10 y 60 minutos⁽⁶⁾.

Seguridad y farmacocinética

En cuanto a su farmacocinética, esta depende del tipo de melatonina y de la dosis⁽¹⁾. Así, en niños y adolescentes una dosis de 2 mg de melatonina de liberación rápida alcanza concentraciones plasmáticas máximas entre 30-60 min tras su ingestión (independientemente de si se ingiere con alimento)^(1,7) y sus valores permanecen elevados hasta 3-4 horas, tras las que retornan a su concentración basal. Sin embargo, la melatonina de liberación lenta, a igual dosis, permanece elevada durante 5-7 horas tras su administración y su cinética, es muy dependiente de la ingesta, aumentando sus valores cuando se ingiere con alimento⁽¹⁾. Sus valores plasmáticos endógenos en sujetos jóvenes durante la noche, se sitúan alrededor de los 100

pg/ml, mientras que los que se alcanzan tras la administración de 2 mg de melatonina de liberación lenta son 5-10 veces los valores fisiológicos (500 pg/ml para edades de 18-45 años). La misma dosis de liberación rápida produce un aumento entre 20-30 veces sobre la concentración endógena, con una concentración máxima de 2.000-3.000 pg/ml^(1,8). A pesar de que en individuos adultos su

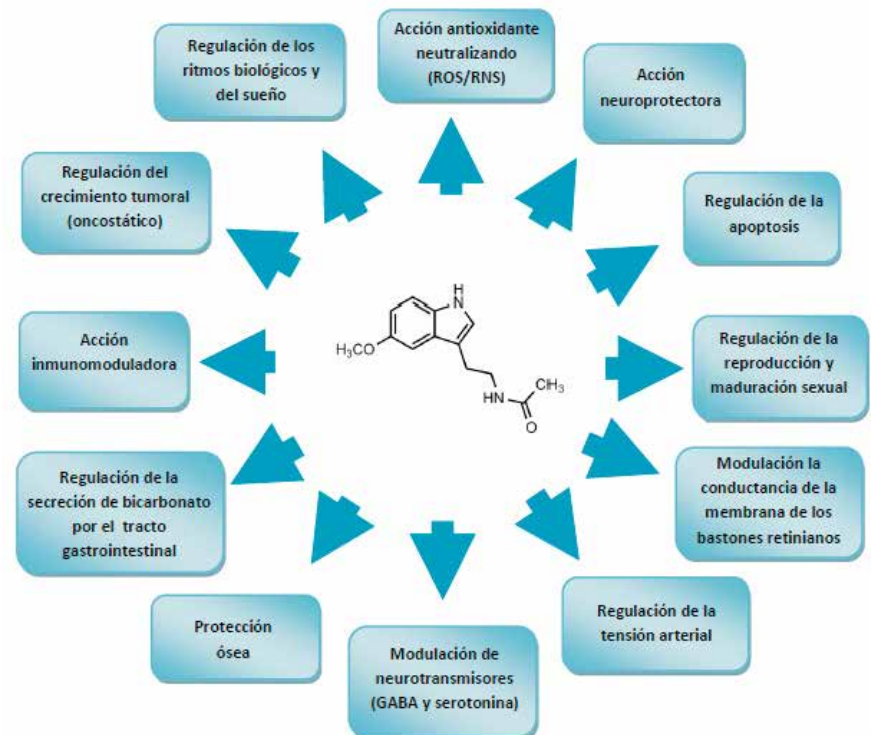


Figura 3. Principales funciones de la melatonina.

Estudios eficacia/seguridad de melatonina

En un estudio de fase I, se evaluó la farmacocinética y seguridad de la melatonina en voluntarios adultos sanos. Se administraron distintas dosis de melatonina: 20, 30, 50 y 100 mg. Se encontraron algunos cambios en las presiones sistólica y diastólica, pero dentro del rango de la normalidad. A nivel bioquímico, se objetivó una pequeña disminución en los niveles de glucosa, pero también dentro de los rangos fisiológicos⁽⁷⁾. Sin embargo, existen escasos estudios que avalen su inocuidad a medio y largo plazo, cuando su administración se alarga en el tiempo⁽¹⁵⁾.

Además de ser una molécula segura, el uso de melatonina ha demostrado eficacia en diversas patologías y pruebas diagnósticas que a continuación se detallan.

Uso en la realización de pruebas diagnósticas en niños

En el caso de población pediátrica, la dificultad para lograr la cooperación de los niños implica la necesidad de utilizar sedación a la hora de realizar pruebas diagnósticas⁽¹⁶⁾, pues se logra un control de su comportamiento que permite llevar a cabo un procedimiento seguro. Generalmente, aquellos niños menores de 6 años o que presenten retraso en su desarrollo requerirán una sedación más profunda para controlar su comportamiento⁽¹⁷⁾.

Entre los fármacos que se emplean con mayor frecuencia con esta finalidad destacan: los opioides, las benzodiazepinas, los barbitúricos, la ketamina, el propofol, el hidrato de cloral, el etomidato o la dexmedetomidina. Sin embargo, es preciso indicar que estos medicamentos se asocian con una serie de efectos adver-

sos: amnesia anterógrada, efecto sedante desproporcionado, efecto paradójico, frecuentes problemas de comportamiento a largo plazo o deterioro frecuente de la función respiratoria, por lo que se requiere la presencia de un anestésista para su administración⁽¹⁶⁾.

Estas evidencias crean la necesidad de buscar alternativas que no tengan un efecto sedante desproporcionadamente largo en relación con la duración del procedimiento diagnóstico y que no tengan el riesgo de producir una depresión respiratoria⁽¹⁸⁾, ventajas que aportaría la melatonina.

Electroencefalograma (EEG)

El EEG es una prueba diagnóstica que no suele ser bien tolerada por los niños, particularmente si estos padecen problemas del desarrollo. Además, estos registros de la actividad cerebral resultan dificultosos cuando el niño está en vigilia activa, sobre todo en el caso de niños de corta edad. Por este motivo, es habitual que se duerma al niño durante la realización de la prueba, para lo cual se lleva a cabo una privación parcial del sueño previa o se administran fármacos inductores del sueño⁽¹⁹⁾.

No obstante, es sabido que la privación del sueño afecta al rendimiento del EEG, incrementando la detección de anomalías epileptiformes. Asimismo, la mayoría de medicamentos utilizados como inductores del sueño afectan a la actividad eléctrica del cerebro, interfiriendo directamente con el EEG⁽²⁰⁾.

La melatonina se postula como una alternativa en la inducción de la sedación, pues carece de las desventajas mencionadas. En el estudio retrospectivo llevado a cabo por Gustaffson y col.,⁽²¹⁾ se comparó, en una serie de niños de edades comprendidas entre 1 y 16 años, la acción de la melatonina

frente al procedimiento habitual de privación parcial del sueño, apreciándose similares efectos en la inducción del sueño, pero con la diferencia de que la melatonina no afectó a la aparición de descargas epileptiformes en el registro del EEG⁽²¹⁾.

En cuanto a la comparativa con los fármacos utilizados habitualmente, los principales ensayos clínicos constataron una mayor eficacia de la melatonina en la inducción del sueño, más acorde a la duración de la prueba y carente de la toxicidad asociada a otros fármacos (Tabla I)^(4,22).

Resonancia magnética nuclear (RMN)

La dificultad para lograr la cooperación de los niños en este tipo de pruebas puede implicar la necesidad de que requieran sedación o anestesia general, a fin de garantizar que permanezcan inmóviles durante la realización de la misma.

Se han publicado dos estudios que sugieren la utilidad de la melatonina (sin combinación con otros fármacos) en la inducción de la sedación en pacientes pediátricos sometidos a esta prueba (Tabla II)^(23,24). La principal limitación de estos estudios es la ausencia de aleatorización, por lo que aquellos pacientes que se sedaron con facilidad pudieran haber sido seleccionados involuntariamente⁽²⁵⁾.

Potenciales evocados auditivos

Las pruebas que se realizan en niños para evaluar la respuesta auditiva del tronco encefálico requieren que el paciente esté dormido para obtener resultados válidos. En algunos casos en los que el niño no coopera, la prueba se lleva a cabo bajo anestesia general⁽²⁶⁾. Las propiedades sedantes/anestésicas de la melatonina parecen ser de uti-

Tabla I. Ensayos clínicos realizados para contrastar la eficacia de melatonina en comparación con las principales alternativas como sedante en niños sometidos a EEG

Estudio	Fármacos	Dosis	Conclusiones
Fallah y col. ⁽²²⁾	Melatonina vs. midazolam	0,3 mg/kg (oral) vs. 0,75 mg/kg (oral)	Mayor eficacia de la melatonina en la sedación para el registro del EEG, así como una menor incidencia de efectos adversos
Ashrafi y col. ⁽⁴⁾	Melatonina vs. hidrato de cloral 5%	2-6 mg/kg (oral) vs. 1 ml/kg (oral)	La melatonina demostró conseguir una duración del sueño más acorde al tiempo de la prueba, con un despertar más espontáneo y carente de toxicidad asociada

Tabla II. Estudios realizados sobre niños sometidos a RMN para determinar la eficacia de la melatonina

Estudio	Fármacos	Dosis	Conclusiones
Wassmer y col. ⁽²³⁾	Melatonina	0,25-0,5 mg/kg (oral)	De los 25 niños sometidos a la prueba, 16 la completaron exitosamente, sin incidencias durante el proceso
Johnson y col. ⁽²⁴⁾	Melatonina	10 mg (oral)	22 niños de los 40 incluidos en el estudio completaron la prueba diagnóstica satisfactoriamente tras la sedación con melatonina. Además, la tasa de éxito se incrementó en aquellos niños sometidos adicionalmente a una privación del sueño

lidad como alternativa inductora del sueño en estos niños, pues administrada oralmente en dosis que oscilan entre 5-20 mg, en función de la edad del paciente, se obtienen buenos resultados, principalmente cuando los niños son menores de 3 años⁽²⁷⁾.

Sedación para procedimientos dolorosos y cirugías

El midazolam es uno de los fármacos más empleados como premedicación en anestesia general, si bien, presenta una serie de efectos adversos, como son: la sedación excesiva, amnesia, desorientación, deterioro del rendimiento psicomotor, biodisponibilidad y semivida variable o posible interacción con opiáceos, lo que crea la necesidad de buscar alternativas. Los efectos sedantes e hipnóticos de la melatonina sugieren su potencial utilidad como alternativa en premedicación. No obstante, los datos recogidos en los distintos estudios realizados resultan contradictorios, no quedando claramente determinada la efectividad de este fármaco⁽²⁵⁾ (Tabla III).

También se ha considerado la posibilidad de emplear la melatonina como adyuvante de la anestesia general, pues sus propiedades resultan insuficientes para considerar su empleo como anestésico general⁽²⁵⁾.

Dermatitis atópica

Los trastornos del sueño son frecuentes en niños que padecen dermatitis atópica. Aunque la fisiopatología de las alteraciones en el sueño no es del todo comprendida, se cree que la melatonina, según los datos de los últimos estudios realizados, puede jugar un papel importante como tratamiento de las mismas. La evidencia está sustentada en los efectos sedantes de la melatonina, que influyen en la regulación del sueño y el ritmo circadiano. Además, su acción inmunomoduladora, antiinflamatoria y antioxidante puede mejorar la inflamación de la piel y ayudar a mantener funcional la barrera epidérmica en estos pacientes⁽³¹⁾.

No obstante, los estudios realizados hasta la fecha son limitados y quedan muchas cuestiones pendientes: no se conoce la concentración eficaz óptima de melatonina en las poblaciones celulares cutáneas, tampoco se conoce la regulación de los receptores cutáneos de melatonina, así como los diferentes genes diana de su acción, ni el papel de los receptores MT3 en la biología cutánea. Tampoco se conoce con seguridad, si la síntesis cutánea de melatonina sigue o no el ritmo circadiano pineal, ni la seguridad de la terapia con melatonina en pacientes con una enfermedad que

dura años y es más prevalente en etapas iniciales de la vida⁽³²⁾.

Casos de uso/experiencia de uso en medio hospitalario

Los resultados obtenidos en los diferentes estudios realizados con melatonina para las aplicaciones descritas sustentan la posibilidad de incorporar el tratamiento para su uso hospitalario. De esta manera, en el Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, se ha instaurado en su protocolo el empleo de melatonina en niños sometidos a EEG, resonancia/TAC, potenciales evocados, como sedante para procedimientos invasivos y en el despertar posquirúrgico.

Asimismo, se empieza a valorar la posibilidad de incluir formulaciones que incluyan melatonina junto con triptófano y vitamina B6 para potenciar su acción farmacológica. Actualmente, en el Hospital de La Fe de Valencia, se está llevando a cabo un estudio en el que se evalúa la utilidad de la melatonina frente a la combinación con triptófano y vitamina B6 en niños sometidos a EEG; los resultados preliminares parecen indicar que la combinación resulta positiva para la opinión de los padres y profesionales implicados, logrando la optimización del tiempo de exploración y el confort del paciente.

Tabla III. Estudios realizados para evaluar la acción sedante de la melatonina como premedicación en anestesia general sobre niños

Estudio	Fármacos	Dosis	Conclusiones
Samarkandi y col. ⁽²⁸⁾	Midazolam vs. melatonina	0,1; 0,25 o 0,5 mg/kg (oral) vs. 0,1; 0,25 o 0,5 mg/kg (oral)	La melatonina demostró una eficacia similar a midazolam en el alivio de la ansiedad, con una menor incidencia de excitación y trastornos del sueño postoperatorios
Kain y col. ⁽²⁹⁾	Midazolam vs. melatonina	0,5 mg/kg (oral) vs. 0,05; 0,2 o 0,4 mg/kg (oral)	Midazolam demostró ser más efectivo en la inducción de la anestesia; aunque los pacientes que recibieron melatonina desarrollaron menor delirio de emergencia
Isik y col. ⁽³⁰⁾	Midazolam vs. melatonina	15 mg (oral) vs. 3 mg, 0,50 o 0,75 mg/kg (oral)	La melatonina no pareció mostrar un efecto superior al midazolam como sedante

Otras aplicaciones en alteraciones del sueño asociadas a trastornos del neurodesarrollo

Los trastornos del neurodesarrollo (TND) comprenden un amplio espectro de procesos patológicos que se inician en etapas tempranas de la vida y que afectan negativamente al funcionamiento personal, social, académico y ocupacional del afectado^(33,34). Las manifestaciones son variables para cada individuo, pudiendo incluir desde síntomas relacionados con un exceso de actividad⁽³⁴⁾ hasta déficits o retrasos en diferentes etapas del desarrollo⁽³⁵⁾.

A su vez, el sueño ejerce un papel fundamental en el desarrollo infantil, la conducta, el aprendizaje y el crecimiento. Aproximadamente, un 30% de los niños presentan en algún momento un trastorno del sueño (TS), cifra que se eleva drásticamente al 80% en aquellos con TND⁽³⁶⁾. En el caso de estos últimos, los TS suelen ser más severos, con tendencia a cronificarse y agravar los síntomas relacionados con el TND⁽³⁷⁾, por lo que resulta vital establecer un abordaje adecuado.

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

La prevalencia de los TS en TDAH oscila entre el 25-50%, siendo 5 veces más frecuentes que en niños sanos⁽³⁸⁾, lo que hace pensar en una relación recíproca entre ambos. En lo relativo al descanso, estos pacientes se caracterizan por un cuadro de resistencia a irse a dormir con dificultad para conciliar y mantener el sueño (más de dos despertares nocturnos), trastornos respiratorios como ronquidos (más de la mitad de la noche) y apneas, dificultades en el despertar matutino y excesiva somnolencia diurna⁽³⁹⁾.

Se recomienda una revisión del tratamiento pautado para el TDAH, valorando la posibilidad de retirarlo o sustituirlo por un agente no estimulante, así como el uso de melatonina⁽⁴⁰⁾, que ha mostrado inducir una mejora del sueño significativa que prácticamente se triplica si se combina con una adecuada higiene del sueño⁽⁴¹⁾ e influir de modo positivo sobre otros síntomas del TDAH.

Trastornos del espectro autista (TEA)

En el caso de los TEA, la prevalencia de TS varía entre el 50-80%⁽⁴²⁾, aunque el profesional sanitario apenas indaga en un 8% de los casos. Estos pacientes presentan alteraciones enzimáticas que conducen a un déficit de melatonina, que parece ser uno de los principales factores de riesgo relacionados con el desarrollo de TEA. Esto supone un menor tiempo de sueño total, mayores dificultades en el inicio del sueño y más despertares y de forma más precoz⁽⁴³⁾.

Las recomendaciones generales comprenden el uso de terapia no farmacológica, consistente en una adecuada higiene del sueño mediante la elaboración de una agenda, así como terapia conductual personalizada, combinada con la administración de melatonina⁽⁴⁴⁾. El efecto terapéutico de esta reside en su efecto antioxidante, antiinflamatorio, modulador del sistema inmune y estimulante del sistema GABAérgico, mejorando el desequilibrio entre el sistema nervioso excitador y el sistema nervioso inhibitorio característico en estos pacientes⁽⁴⁵⁾.

Epilepsia

Al igual que en otros TND, existe un vínculo entre la epilepsia y los TS; de modo que el sueño modula la génesis de crisis epilépticas al mismo tiempo que el tratamiento para estas influye en la organización de los ciclos de sueño y vigilia, contribuyendo a mejorar los TS. En lo relativo al descanso, estos pacientes presentan una mala calidad del sueño, debido a que duermen de forma fragmentada con numerosos despertares nocturnos, cuya frecuencia y duración aumenta en pacientes no tratados⁽⁴⁶⁾.

Existen indicios de que la melatonina, además de sus propiedades neuroprotectoras y antioxidantes, ejerce un efecto hipnótico y anticonvulsivo en pacientes con epilepsia, por lo que existe un incipiente uso combinado con otros fármacos antiepilépticos (FAES), como carbamazepina o gabapentina, que podría ayudar a reducir la dosis de estos y, por tanto, sus efectos adversos asociados⁽²⁵⁾.

Otros síndromes

Existen además otros TND de origen genético, en los cuales diversos

Tabla IV. Principales alteraciones del sueño en diversos trastornos del neurodesarrollo (TND) de origen genético y prevalencia asociada a cada uno de ellos

TND	Principales alteraciones del sueño	Prevalencia
Síndrome de Down	- Insomnio de mantenimiento - Despertar temprano - Hipersomnolencia - SAOS	50-80%
Síndrome de Angelman	- Insomnio de inicio y de mantenimiento - Ciclos sueño-vigilia irregulares - Parasomnias	Variable según síntomas*
Síndrome de Prader Willi	- Hipersomnolencia diurna - Narcolepsia - SAOS	90%
Síndrome X-frágil	- Insomnio de inicio y de mantenimiento - Apneas - SPI	27%
Síndrome de Smith-Magenis	- Hipersomnolencia diurna - Sueño nocturno reducido y fragmentado	Variable según síntomas**

SAOS: *síndrome de apnea obstructiva del sueño*; SPI: *síndrome de piernas inquietas*.

*Un 37% experimentan despertares nocturnos y un 10% despertares tempranos⁽⁴⁷⁾.

**Un 43-50% experimentan alteraciones del sueño REM y un 96% inversión del patrón de secreción de melatonina.

Tabla V. Principales tratamientos farmacológicos empleados en pacientes pediátricos con TND de origen genético para el tratamiento de los TS

Fármaco	Dosis	Indicaciones de uso
Difenhidramina	0,5 mg/kg	Insomnio primario con retraso en el inicio del sueño y/o frecuencia despertares nocturnos frecuentes
Hidroxicina	1 mg/kg	Insomnio primario con retraso en el inicio del sueño y/o frecuencia despertares nocturnos frecuentes
Niapracina	1 mg/kg	Insomnio primario con retraso en el inicio del sueño y/o frecuencia despertares nocturnos frecuentes
Melatonina	0,5 - 6 mg	Alteración de los ritmos circadianos
Zolpidem	5 - 10 mg	Insomnio primario con retraso en el inicio del sueño
Trazodona	50 - 150 mg	Insomnio primario; despertares nocturnos frecuentes
Clonidina	0,05 - 0,1 mg	TDAH, trastornos disruptivos del comportamiento
Gabapentina	300 - 900 mg	SPI, epilepsia, insomnio de inicio de sueño resistente
Clonazepam	0,25 - 0,5 mg	Epilepsia, SPI, insomnio de inicio de sueño resistente, bruxismo, TRMS

TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; SPI: síndrome de piernas inquietas; TRMS: trastornos rítmicos del movimiento durante el sueño.

estudios han mostrado una elevada prevalencia de TS (Tabla IV)⁽³⁷⁾.

Los abordajes terapéuticos de primera elección en este tipo de pacientes comprenden la terapia conductual asociada a una adecuada higiene del sueño, en la que han de involucrarse activamente los progenitores. Si esta estrategia fracasa, se instaura un tratamiento farmacológico específico, a pesar de que, por el momento, se carece de estudios de eficacia y seguridad de hipnóticos adecuadamente diseñados en población pediátrica (Tabla V)⁽³⁷⁾.

En este contexto, la melatonina recientemente ha mostrado inducir una reducción significativa de la latencia del sueño (de 102 a 55 minutos en 12 semanas) y un aumento en el tiempo total de sueño (40 minutos), con unos efectos adversos que no revisten de gravedad, por lo que se está incrementando su uso en la práctica clínica habitual⁽³⁷⁾. No obstante, se carece de datos acerca de su empleo a largo plazo, lo que sugiere continuar investigando en este sentido.

Otros usos de la melatonina en la práctica clínica en Pediatría

Sepsis neonatal

La sepsis neonatal se presenta acompañada de inflamación, estrés oxidativo y daño cerebral. Gracias a sus efectos antiinflamatorios y neuroprotectores, la administración de melatonina como terapia adyuvante se postula como una opción terapéutica prometedora. A una dosis de 20 mg por vía oral, como dosis única, más antibioterapia estándar basada en ampicilina más gentamicina, ha evidenciado mejorar los resultados clínicos y de laboratorio, normalizar los niveles de proteína C reactiva y la relación de neutrófilos inmaduros/total y, en general, disminuir el grado de sepsis⁽⁴⁸⁾.

Cefalea

El sueño y la percepción del dolor de cabeza comparten la participación de diversas estructuras cerebrales. De

este modo, existen evidencias clínicas que indican que los TS pueden preceder a la aparición de ciertos tipos de cefalea y que esta, especialmente cuando es frecuente, puede, a su vez, afectar la calidad del sueño. Asimismo, se ha documentado que los niveles plasmáticos de melatonina están disminuidos en pacientes con migraña y presentan un patrón circadiano anormal en otros tipos de cefaleas⁽⁴⁹⁾.

La administración de melatonina, gracias presumiblemente a sus propiedades antiinflamatorias, parece ejercer un efecto beneficioso sobre la fisiopatología de la cefalea.

Bibliografía

1. Pin Arboledas G, Merino Andreu M, de la Calle Cabrera T, Hidalgo Vicario MI, Rodríguez Hernández PJ, Soto Insuga V, et al. Consensus document on the clinical use of melatonin in children and adolescents with sleep-onset insomnia. *An Pediatr.* 2014; 81: 24.
2. Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, Biran V, Braam W, Cortese S, et al. Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015; 19: 122-33.
3. Tordjman S, Najjar I, Bellissant E, Anderson GM, Barburroth M, Cohen D, et al. Advances in the research of melatonin in autism spectrum disorders: literature review and new perspectives. *Int J Mol Sci.* 2013; 14: 20508-42.
4. Ashrafi MR, Mohammadi M, Tafarroji J, Shabanian R, Salamati P, Zamani GR. Melatonin versus chloral hydrate for recording sleep EEG. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010; 14: 235-8.
5. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *Febs J.* 2006; 273: 2813-38.
6. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep.* 2009; 61: 383-410.
7. Galley HF, Lowes DA, Allen L, Cameron G, Aucott LS, Webster NR. Melatonin as a potential therapy for sepsis: a phase I dose escalation study and an ex vivo whole blood model under conditions of sepsis. *J Pineal Res.* 2014; 56: 427-38.
8. Breslow ER, Phillips AJ, Huang JM, St Hilaire MA, Klerman EB. A mathematical model of the circadian phase-shifting effects of exogenous melatonin. *J Biol Rhythms.* 2013; 28: 79-89.
9. Merchant NM, Azzopardi DV, Hawwa AF, McElroy JC, Middleton B, Arendt J, et al. Pharmacokinetics of melatonin

- in preterm infants. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76: 725-33.
10. Emet M, Ozcan H, Ozel L, Yayla M, Halici Z, Hacimuftuoglu A. A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs. *Eurasian J Med*. 2016; 48: 135-41.
 11. Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, Hooton N, Tjosvold L, Hartling L, et al. Melatonin for treatment of sleep disorders. *Evid Rep Technol Assess*. 2004; 108: 1-7.
 12. Cosci B, Longoni B, Marchiafava PL. Melatonin induces membrane conductance changes in isolated retinal rod receptor cells. *Life Sci*. 1997; 60: 1885-9.
 13. Louzada PR, Paula Lima AC, Mendonca-Silva DL, Noel F, De Mello FG, Ferreira ST. Taurine prevents the neurotoxicity of beta-amyloid and glutamate receptor agonists: activation of GABA receptors and possible implications for Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Faseb J*. 2004; 18: 511-8.
 14. Reiter RJ. The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals. *Endocr Rev*. 1980; 1: 109-31.
 15. Pin Arboledas G, Soto Insgua V, Jurado Luque MJ, Fernández Gomariz C, Hidalgo Vicario I, Lluch Rosello A, et al. (Insomnia in children and adolescents. A consensus document). *An Pediatr*. 2016; 27: 30209-0.
 16. Mahajan C, Dash HH. Procedural sedation and analgesia in pediatric patients: *J Pediatr Neurosci*. 2014; 9: 1-6.
 17. Coté CJ, Wilson S. Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients During and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures: An Update. *Pediatrics*. 2006; 118: 2587-602.
 18. Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Reiter RJ. Clinical Uses of Melatonin in Pediatrics: *Int J Pediatr*. 2011; 2011: 892624. Epub 2011 Jun 16 doi:10.1155/2011/892624.
 19. Wassmer E, Quinn E, Seri S, Whitehouse W. The acceptability of sleep-deprived electroencephalograms. *Seizure*. 1999; 8: 434-5.
 20. Wassmer E, Carter PF, Quinn E, McLean N, Welsh G, Seri S, et al. Melatonin is useful for recording sleep EEGs: a prospective audit of outcome. *Dev Med Child Neurol*. 2001; 43: 735-8.
 21. Gustafsson G, Brostrom A, Ulander M, Vrethem M, Svanborg E. Occurrence of epileptiform discharges and sleep during EEG recordings in children after melatonin intake versus sleep-deprivation. *Clin Neurophysiol*. 2015; 126: 1493-7.
 22. Fallah R, Yadegari Y, Behdad S, Akhavan Karbasi S. Melatonin and intravenous midazolam administered orally in drug induced sleep electroencephalography of children: randomized clinical trial of efficacy. *Arch Iran Med*. 2014; 17: 741-5.
 23. Wassmer E, Fogarty M, Page A, Johnson K, Quinn E, Seri S, et al. Melatonin as a sedation substitute for diagnostic procedures: MRI and EEG. *Dev Med Child Neurol*. 2001; 43: 136-40.
 24. Johnson K, Page A, Williams H, Wassemer E, Whitehouse W. The use of melatonin as an alternative to sedation in uncooperative children undergoing an MRI examination. *Clin Radiol*. 2002; 57: 502-6.
 25. Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Aversa S, Arrigo T, Reiter RJ, et al. Analgesic, anxiolytic and anaesthetic effects of melatonin: new potential uses in pediatrics. *Int J Mol Sci*. 2015; 16: 1209-20.
 26. Busk Linnebjerg L, Wetke R. Melatonin in children undergoing auditory brainstem response and auditory steady state response tests. *Hearing, Balance and Communication*. 2013; 11: 208-13.
 27. Schmidt CM, Knief A, Deuster D, Matulat P, am Zehnhoff-Dinnesen AG. Melatonin is a useful alternative to sedation in children undergoing brainstem audiometry with an age dependent success rate--a field report of 250 investigations. *Neuropediatrics*. 2007; 38: 2-4.
 28. Samarkandi A, Naguib M, Riad W, Thalaj A, Alotibi W, Aldammas F, et al. Melatonin vs. midazolam premedication in children: a double-blind, placebo-controlled study. *European Journal of Anaesthesiology*. 2005; 22: 189-96.
 29. Kain ZN, MacLaren JE, Herrmann L, Mayes L, Rosenbaum A, Hata J, et al. Preoperative melatonin and its effects on induction and emergence in children undergoing anesthesia and surgery. *Anesthesiology*. 2009; 111: 44-9.
 30. Isik B, Baygin Ö, Bodur H. Premedication with melatonin vs. midazolam in anxious children. *Pediatric Anesthesia*. 2008; 18: 635-41.
 31. Chang YS, Chiang BL. Mechanism of Sleep Disturbance in Children with Atopic Dermatitis and the Role of the Circadian Rhythm and Melatonin: *Int J Mol Sci*. 2016; 17: 462. doi:10.3390/ijms17040462.
 32. Pin Arboledas G. Melatonina en la dermatitis atópica: ¿sí o no? *Evid Pediatr*. 2016; 12(19).
 33. Martínez-Morga M, Martínez S. (Brain development and plasticity). *Rev Neurol*. 2016; 62 Suppl 1: S3-8.
 34. Quintero J, Martín M, Alcindor P, Pérez-Templado J. (Prevention in attention deficit hyperactivity disorder). *Rev Neurol*. 2016; 62 Suppl 1: S93-7.
 35. Micheletti S, Palestra F, Martelli P, Accorsi P, Galli J, Giordano L, et al. Neurodevelopmental profile in Angelman syndrome: more than low intelligence quotient. *Ital J Pediatr*. 2016; 42: 91.
 36. Didden R, Korzilius H, van Aperlo B, van Overloop C, de Vries M. Sleep problems and daytime problem behaviours in children with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*. 2002; 46: 537-47.
 37. Angriman M, Caravale B, Novelli L, Ferri R, Bruni O. Sleep in children with neurodevelopmental disabilities. *Neuropediatrics*. 2015; 46: 199-210.
 38. Cortese S, Faraone SV, Konofal E, Lecendreux M. Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of subjective and objective studies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009; 48: 894-908.
 39. Pin Arboledas G, Merino Andreu M, M.L. MM. Relación entre las alteraciones del sueño y el TDAH. *Pediatr Integral*. 2014; XVIII(9): 668-77.
 40. Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, et al. Practitioner review: current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013; 54: 227-46.
 41. Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 45: 512-9.
 42. Veatch OJ, Maxwell-Horn AC, Malow BA. Sleep in Autism Spectrum Disorders. *Curr Sleep Med Rep*. 2015; 1: 131-40.
 43. Sivertsen B, Possnerud MB, Gillberg C, Lundervold AJ, Hysing M. Sleep problems in children with autism spectrum problems: a longitudinal population-based study. *Autism*. 2012; 16: 139-50.
 44. Spruyt K, Curfs LM. Non-pharmacological management of problematic sleeping in children with developmental disabilities. *Dev Med Child Neurol*. 2015; 57: 120-36.
 45. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2011; 53: 783-92.
 46. Malow BA. The interaction between sleep and epilepsy. *Epilepsia*. 2007; 48 Suppl 9: 36-8.
 47. Didden R, Korzilius H, Smits MG, Curfs LM. Sleep problems in individuals with Angelman syndrome. *Am J Ment Retard*. 2004; 109: 275-84.
 48. El Fragy M, El-Sharkawy HM, Attia GF. Use of melatonin as an adjuvant therapy in neonatal sepsis. *J Neonatal Perinatal Med*. 2015; 8: 227-32.
 49. Lovati C, D'Amico D, Raimondi E, Mariani C, Bertora P. Sleep and headache: a bidirectional relationship. *Expert Rev Neurother*. 2010; 10: 105-17.