




Melatonina en insomnio primario en adultos.

■ Descripción del medicamento

Principio Activo:	 Melatonina
Nombre comercial (laboratorio):	Circadin® (Lundbeck, España)
Presentación:	Comprimido 2 mg de liberación prolongada
Grupo terapéutico:	Otros hipnóticos y sedantes. (N05CH01)
Condiciones de dispensación:	Receta Médica.
Fecha de autorización:	13/12/2007
Fecha de evaluación:	Octubre 2008



No supone un avance terapéutico



No valorable: información insuficiente



No supone un avance terapéutico



Aporta en situaciones concretas



Modesta mejora terapéutica



Importante mejora terapéutica

Resumen

- Melatonina está indicada en el **tratamiento a corto plazo del insomnio primario** en pacientes mayores de 55 años.
- Ha demostrado mejoras de escasa relevancia clínica en cuanto a la calidad del sueño y la vigilancia matutina (*daytime functioning*), comparado con placebo. A pesar de no existir ensayos clínicos con comparador activo, melatonina, por comparación indirecta, no ha demostrado superioridad frente a zolpidem.
- La melatonina ha sido bien tolerada en ensayos clínicos, de corta duración; no obstante, su seguridad a largo plazo se desconoce.
- A la espera de su comercialización en nuestro país, y tomando como referencia el precio de otros países de la unión europea, cabe esperar que implicará un **coste incremental** importante respecto a otros hipnóticos, como zolpidem, con el que se ha comparado de manera indirecta obteniendo peores resultados de eficacia.

Indicaciones aprobadas

Tratamiento en monoterapia del insomnio primario caracterizado por un sueño de mala calidad en pacientes mayores de 55 años. ^{1,2}

Mecanismo acción

La acción de melatonina en los receptores MT1, MT2 y MT3, que intervienen en la regulación del ritmo circadiano y del sueño, contribuye a su capacidad de inducción del sueño. La disminución de la producción endógena con la edad, hace que la administración de este fármaco pueda mejorar la calidad del sueño, sobre todo en pacientes de más de 55 años con insomnio primario.

Posología

La dosis recomendada es de un comprimido de 2 mg una vez al día, 1 ó 2 horas antes de acostarse, durante tres semanas.

Farmacocinética

La absorción de la melatonina es completa en los adultos y puede disminuir hasta en un 50% en los ancianos.

Eficacia clínica

La eficacia de melatonina para esta indicación se ha evaluado en dos ensayos frente a placebo de diseño similar: aleatorizados, doble ciego, con un periodo *run-in* (que excluyó a los respondedores a placebo) y de 3 semanas de duración. La valoración de la eficacia se centró en la evaluación de la mejora en calidad del sueño y la vigilancia matutina (*daytime functioning*). valorada por los pacientes mediante cuestionario. Se empeno el Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ), que utiliza una escala visual analógica (VAS) de 100 mm e incluye 10 preguntas relacionadas con: inicio del sueño (GTS, Getting to Sleep preguntas 1-3) la calidad del sueño (QOS, Quality of Sleep preguntas 4-5), despertares (AFS, Awakening from sleep preguntas 6-7) y la vigilancia matutina (BFW, Behaviour following waking preguntas 9-10), percibidos por el paciente. La variable principal fue el porcentaje de pacientes que presentaron una variación en la escala LSEQ-QOS y LSEQ-BFW, igual o mayor de 10 mm del inicio al final de tratamiento. ^{3,4}

Entre las variables principales no se incluyó la valoración directa del tiempo de latencia del sueño, el número de despertares nocturnos, el tiempo de vigilia nocturna o el sueño total, ni se emplearon métodos como la polisomnografía o la actigrafía para la valoración global del sueño.

En el primero de los ensayos se observó una mejora significativa en la valoración del paciente en la escala LSEQ-QOS y LSEQ-BFW, con un porcentaje de pacientes con respuesta al tratamiento del 47% para melatonina y 27% para placebo (NNT=5 en tres semanas). En el segundo, el porcentaje de pacientes con respuesta fue de un 26% para melatonina y 15% para placebo (NNT=9 en tres semanas). Se debe tener presente que a pesar de haber excluido al inicio del estudio a los respondedores a placebo, la respuesta al mismo fue amplia y la diferencia de eficacia entre ambos grupos poco relevante.^{3,4}

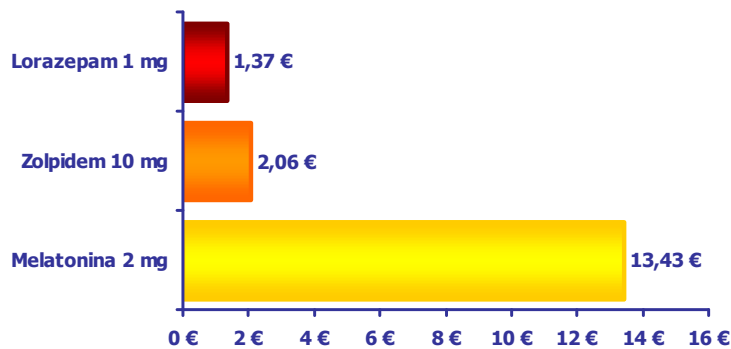
Entre los estudios realizados previo a la autorización no se incluye ninguno frente a comparador activo, sin embargo el laboratorio solicitante de la autorización de melatonina realizó un ensayo clínico, Neurim VIIIA, que evaluó la eficacia de zolpidem 10 mg frente a placebo, con el objeto de poder realizar comparaciones indirectas.² Zolpidem demostró una mejora significativa en la escala LSEQ-QOS frente a placebo de -13.01 (IC 95, -21.03 a -1.99), mientras que las diferencias obtenidas por melatonina frente a placebo habían sido menores (-4.0, IC 95, -7.2 a 0.8). En la comparación indirecta, la reducción del tiempo de latencia del sueño frente a placebo fue de 17,3 minutos para zolpidem y únicamente de 8,8 minutos con melatonina. En la valoración del funcionamiento al día siguiente zolpidem no demostró superioridad a placebo en ninguna de las valoraciones realizadas, mientras melatonina demostró una mejora estadísticamente significativa, aunque de escasa relevancia clínica.²

Seguridad (Interacciones, efectos adversos, contraindicaciones y precauciones)^{1,2}

En los ensayos clínicos, de corta duración, melatonina fue bien tolerada por los pacientes. No obstante se desconoce su seguridad a largo plazo. Aquellos aspectos que podrían suponer *a priori* una ventaja, debido al mecanismo de acción de melatonina, como insomnio de rebote o síndrome de retirada, no se han comparado frente a otros hipnóticos.

Se ha desaconsejado su uso en pacientes con epilepsia, y en pacientes con enfermedades autoinmunes se debe tener precaución por una posible acción estimuladora del sistema inmune, tampoco se aconseja el tratamiento concomitante con anticoagulantes y pacientes tratados con estrógenos.

Coste Comparativo (Importe PVP+ IVA por paciente 3 semanas de tratamiento)*



* Fuente: GAIA. Sistema de información de la Prestación Farmacéutica. Catálogo Corporativo Ib-Salut Octubre 2008. Datos de Melatonina coste tratamiento/21 días obtenidos de <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM> (1 £ = 1.24 €).

Lugar en terapéutica

Melatonina ha demostrado superioridad frente a placebo en la mejoría de la calidad del sueño en adultos con insomnio primario. Sin embargo, se trata de mejoras de escasa relevancia clínica y limitadas a un grupo de pacientes muy seleccionado. En la comparación indirecta frente a zolpidem, éste resultó superior a melatonina en mejorar la calidad del sueño y en la reducción del tiempo de latencia, aunque melatonina demostró cierto beneficio en la vigilancia matutina (*daytime functioning*).

En los ensayos clínicos, de corta duración, melatonina fue bien tolerada por los pacientes. No obstante se desconoce su seguridad a largo plazo. A la espera de su comercialización en nuestro país, y tomando como referencia el precio de otros países de la unión europea, cabe esperar que implicará un **coste incremental** importante respecto a otros hipnóticos, como zolpidem, con el que se ha comparado de manera indirecta obteniendo peores resultados de eficacia. Por todo ello, se considera que melatonina **no supone ningún avance terapéutico**.

Bibliografía

1. Circadin®. Ficha técnica del medicamento.
2. Informe EPAR de la EMEA; Circadin. Scientific Discusión.
3. Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *Journal of Sleep Research* 2007; 16:372-80.
4. Wade AG, Ford I, Crawford G, McMahon AD, Nir T et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Current Medical Research & Opinion* 2007; 23:2597-605.
5. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ* 2006;332(7538):385-93.

Autores: Ana Isabel Martínez Domingo. (Farmacéutica GESMA)

Revisores: Marta Rovira (Farmacéutica de Atención Primaria-Sector Llevant), Santos Navarro (Farmacéutico del Hospital-Residencia asistida Cas Serres).