

**Cardinali, Daniel P. ; Vigo, Daniel E.**

*Melatonina y consumo de benzodiazepinas: un ejemplo de medicina traslacional*

La Prensa Médica Argentina Vol. 101, Nº. 5, 2015

Este documento está disponible en la Biblioteca Digital de la Universidad Católica Argentina, repositorio institucional desarrollado por la Biblioteca Central "San Benito Abad". Su objetivo es difundir y preservar la producción intelectual de la Institución.

La Biblioteca posee la autorización de los autores y de la editorial para su divulgación en línea.

Cómo citar el documento:

Cardinali DP, Vigo DE. Melatonina y consumo de benzodiazepinas : un ejemplo de medicina traslacional [en línea]. *La Prensa Médica Argentina* 2015; 101(5):266-277. Disponible en: <http://bibliotecadigital.uca.edu.ar/greenstone/cgi-bin/library.cgi?a=d&c=investigacion&d=melatonina-consumo-benzodiazepinas-ejemplo> [Fecha de consulta: ....]

# Melatonina y consumo de benzodiazepinas: Un ejemplo de medicina traslacional

Daniel P. Cardinali; Daniel E. Vigo.

Pren. Méd. Argent.  
Julio 2015  
Vol. 101 - Nº 5  
266-277

## INTRODUCCIÓN

La medicina traslacional es una disciplina dentro de la investigación biomédica y en salud pública que tiene como objetivo mejorar la salud de los individuos y de la comunidad facilitando la “traducción” de los conocimientos básicos en las ciencias biomédicas en herramientas de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. Por un lado implica orientar el conocimiento de las ciencias básicas en la producción de nuevas terapias y procedimientos diagnósticos que hacen al directo tratamiento de las patologías. Por otro lado, busca asegurar que los nuevos tratamientos y el conocimiento científico lleguen a los enfermos y poblaciones para quienes son diseñados, y que sean implementados correctamente. En el ejemplo que sigue resumimos la experiencia de nuestro grupo de investigación como desarrollador de un concepto básico (interacción melatonina – benzodiazepinas, BZP) y como iniciador de su aplicación clínica para reducir el consumo de BZP en pacientes insomnes, hecho reconocido hoy por estudios farmacoepidemiológicos.

## QUÉ ES LA MELATONINA

La variación luz - oscuridad en la síntesis de melatonina por los pinealocitos es el hecho esencial que explica la participación de la glándula pineal en la fisiología de los ritmos biológicos (Cardinali, 1981). La función de la melatonina es doble: por un lado “abre las puertas del sueño” al inhibir al caer la tarde la actividad promotora de la vigilia del marca-

pasos circadiano central, los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo (NSQ) (Lewy et al., 2006). A su vez la melatonina es la “hormona de la oscuridad”, código químico de la duración de la noche, habiéndose establecido el papel de la glándula pineal en la transmisión de información luminosa al sistema neuroendocrino. La melatonina representa una “manecilla” del reloj biológico en el sentido que responde a señales provenientes del NSQ y que la variación temporal del ritmo de melatonina indica el estado del reloj, tanto en términos de fase (horario en el reloj interno en relación con el horario externo) como de amplitud (Pandiperumal et al., 2008).

La melatonina es el prototipo de los “cronobióticos”, fármacos utilizados para sincronizar y aumentar la amplitud de los ritmos circadianos (Cardinali et al., 2008). Un análogo sintético de la melatonina (tasimelteon, Hetlioz<sup>®</sup>, Vanda Pharmaceutical) fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en EEUU en 2013 para su uso en el trastorno circadiano del sueño con ritmo diferente de 24 horas de individuos ciegos. En el mercado argentino la melatonina fue introducida como medicamento para el insomnio en 1995 (Melatol<sup>®</sup>, Elisium) y existen análogos de la melatonina utilizados con este fin en EEUU (ramelteon, Rozerem<sup>®</sup>, Takeda) así como para el tratamiento de la depresión (agomelatina, Valdoxan<sup>®</sup>; Servier, Vestin<sup>®</sup>, Gador) aprobada por la European Medicines Agency (EMA) en Europa y por ANMAT en la Argentina.

A comienzos de los '70 y en el Laboratorio de Regulación Neuroendocrina del Instituto Tecnológico de Massachu-

setts (MIT) en colaboración con Richard Wurtman y Harry Lynch hicimos los primeros estudios sobre la unión de melatonina a proteínas transportadoras en plasma, identificándose a la albúmina en ese rol (Cardinali et al., 1972). También en ese entonces, y en colaboración con Markku Hyyppa evaluamos la captación y metabolismo de  $^3\text{H}$ -melatonina cuando se administraba intracisternalmente a ratas (Cardinali et al., 1973). Para aquellos estudios utilizábamos un primitivo método de síntesis de melatonina radiactiva: se hacía reaccionar anhídrido acético marcado con  $^3\text{H}$  (de una actividad específica muy baja: 400 Ci/mol) con metoxitriptamina. Si bien pudo obtenerse evidencia indirecta de una mecanismo neural saturable de captación (la melatonina no marcada competía con la captación de la marcada) estábamos lejos de poder lograr la descripción del receptor de melatonina con una radioisótopo de actividad específica tan baja.

En la década de los '80 comenzaba a cobrar interés la observación de Aaron Lerner, el descubridor de la melatonina, sobre la somnolencia producida por la melatonina cuando se la administraba a sí mismo y a sus pacientes (Lerner & Nordlund, 1978). Por ese tiempo nuestro laboratorio en Buenos Aires había adquirido gran experiencia en la determinación de todo tipo de receptores por métodos de unión de alta afinidad y sólo esperábamos la introducción en el mercado de melatonina tritiada de alta actividad específica para usarla en nuestras preparaciones y detectar los posibles sitios receptores. En 1977, uno de los principales proveedores de material radiactivo, New England Nuclear, introdujo en el mercado melatonina tritiada de alta actividad específica (30 Ci/mmol) y una vez que contamos con ese material en pocas semanas con la Dra. María Irene Vacas y un estudiante de medicina ayudante en nuestro laboratorio, Eduardo Estévez, identificamos los receptores cerebrales de melatonina en áreas del ce-

rebro bovino y luego de rata (Cardinali et al., 1978;1979). En otros estudios verificamos los cambios en la concentración de receptores en correlación con los niveles circulantes de melatonina y el estado de luz ambiental (Vacas & Cardinali, 1979). Rápidamente otros investigadores confirmaron nuestros resultados pero hacia 1981 New England Nuclear decidió por problemas técnicos de estabilidad retirar del mercado la  $^3\text{H}$ -melatonina de alta actividad específica, lo que detuvo nuestras investigaciones sobre el tema.

Hacia 1983 se había avanzado notablemente en las técnicas autorradiográficas e inmunohistoquímicas de detección de receptores y se había introducido un ligando yodado de la melatonina, la  $2\text{-}^{125}\text{I}$ -melatonina, lo que hizo explotar el conocimiento en el campo de los receptores de melatonina, culminando con el clonado en la década de los '90 de estos receptores. En base a sus propiedades cinéticas, especificidad y localización se han identificado distintos receptores para la melatonina tanto en el SNC como en la periferia. Se han clonado los receptores  $\text{MT}_1$  y  $\text{MT}_2$  (Dubocovich et al., 2010), todos ellos pertenecientes a la superfamilia de receptores de membrana asociados con proteínas G. Estos receptores median la inhibición por melatonina de la adenilato ciclasa (y en el caso del receptor  $\text{MT}_2$ , de la guanilato ciclasa) y participan en la acción de la melatonina sobre la fase y amplitud de los ritmos circadianos. Por su liposolubilidad la melatonina atraviesa las membranas y se asocia con proteínas citoplasmáticas como calmodulina y tubulina, con importantes cambios en el citoesqueleto (Benitez-King, 2006). Por último la melatonina accede al núcleo celular donde también se han descrito sitios receptores, no totalmente identificados aún. El receptor nuclear de la melatonina pertenece a la superfamilia de los receptores huérfanos RZR/ROR y participa en la inmunomodulación (Hardeland et al., 2011).

Tanto en el citoplasma como en el núcleo celular la melatonina tiene importantes efectos antioxidantes y de "scavenger" (barredor) de radicales libres, en gran parte independientes de receptor (Hardeland et al., 2011). Estos efectos se ejercen de tres maneras: (a) La melatonina tiene actividad de scavenger. (b) La melatonina se metaboliza a otros compuestos de gran actividad antioxidante. (c) La melatonina es un antioxidante indirecto, estimulando la síntesis de enzimas antioxidantes e inhibiendo la de enzimas prooxidantes. Existe también un efecto antiapoptótico y citoprotector de la melatonina ejercido en condiciones de isquemia (no relacionado con radicales libres) y atribuibles a una actividad estabilizadora de la membrana mitocondrial (Acuña-Castroviejo et al., 2012).

#### ESTUDIOS BÁSICOS SOBRE LA INTERACCIÓN DE LA MELATONINA Y LAS BZP

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC presente en interneuronas de circuitos cerebrales, en neuronas de proyección en algunas áreas cerebrales, en las células horizontales en retina y por sobre todo, en la mayoría de las neuronas de los NSQ (Moore & Speth, 1993). Hacia comienzos de los '80 no había idea clara de los sistemas neuronales afectados por la melatonina en el SNC pero el GABA era un candidato posible. Nos manejamos con la premisa que para demostrar que un neurotransmisor estaba implicado en la acción de la melatonina dos requisitos debían cumplirse: (a) el neurotransmisor debía mostrar cambios dinámicos como consecuencia de la inyección de melatonina; (b) la obliteración funcional del neurotransmisor debía modificar de manera significativa el efecto de la melatonina. Cabe señalar que existían datos indicando que las vías monoaminérgicas no eran importancia para el efecto cronobiótico

de la melatonina ya que la inyección intraventricular de 6 - hidroxidopamina y/o 5,7 dihidroxitriptamina, que suprime los niveles de catecolaminas e indolaminas, no alteraban la acción resincronizadora de melatonina en los cambios de fase de los ritmos circadianos.

Dedicamos entonces considerables esfuerzos para examinar la participación de neuronas GABAérgicas en los efectos cerebrales de la melatonina (Rosenstein & Cardinali, 1990). Ante la activación de receptores de GABA tipo A se inhibe el disparo neuronal mediante el aumento de la conductancia al Cl<sup>-</sup>, un efecto alostéricamente modificado por las BZP. En nuestro laboratorio se demostró una ritmicidad diurna en el número de receptores de alta afinidad para GABA y BZP en cerebro de rata que se alteraba con la pinealectomía y se restauraba por la administración de melatonina. Dado que las mediciones del contenido arrojaban una mala evaluación de la dinámica del transmisor estudiamos los ritmos circadianos del turnover de GABA en la corteza cerebral, el hipotálamo medio basal (HMB), el cerebelo y la glándula pineal de hámsteres mantenidos bajo iluminación compatible con días largos o cortos. En días largos (es decir, 14 horas de luz por día), el recambio del GABA en la corteza cerebral, PMBH, el cerebelo y la glándula pineal exhibió una relación de fase significativa, mostrando valores máximos hacia la primera mitad de la noche (Cardinali et al., 1997)

Que los cambios en el GABA en el cerebro de hámster están asociados con cambios concomitantes en la activación del receptor GABA tipo A se demostró por distintos experimentos en los que estudiamos el fenómeno fisiológicamente relevante del receptor GABA A, el ionóforo de Cl<sup>-</sup> (Rosenstein & Cardinali, 1986) (Fig. 1). Pudimos determinar entonces que la melatonina afectaba significativamente a este sistema de neurotransmisión cerebral. Otros grupos de investigación establecieron la partici-

pación en la acción de la melatonina de receptores  $MT_1$  y de las señales intracelulares desencadenadas por éstos (Fig. 1).

El segundo criterio que nos habíamos planteado como necesarios para caracterizar al GABA como efector específico de la melatonina era que la obliteración funcional del neurotransmisor debía modificar de manera significativa el efecto de la melatonina. Hacia 1989 se incorporó a nuestro grupo de investigación Diego Andrés Golombek, un Lic. en Ciencias Biológicas recién graduado de la UBA, con el objetivo de incorporar metodologías cronobiológicas a las líneas de investigación en marcha. Golombek demostró en una serie de trabajos muy ingeniosos la dependencia de la actividad de la melatonina sobre diversos parámetros conductuales de la integridad de los mecanismos GABAérgicos (Golombek et al., 1992). Entre estos parámetros se estudió la actividad locomotora del hámster, la analgesia en el ratón (base del uso de la melatonina en cuadros de hiperalgesia central como la fibromialgia, cefaleas y colon irritable), la actividad anticonvulsivante (base del uso de melatonina como droga anticomicial) y su efecto ansiolítico (utilizado hoy, como veremos, en clínica para reducir el consumo de BZP). Estos trabajos fueron los primeros en identificar que la acción central de la melatonina en el sistema GABAérgico y de BZP explica la actividad cronobiótica de la molécula (Golombek et al., 1996).

La Fig. 2 resume una serie de estudios llevados a cabo por Golombek y col. para definir la participación de mecanismos GABAérgicos del cerebro en los efectos conductuales de la melatonina en roedores. En primer término caracterizó la cronofarmacología de la melatonina para los diversos parámetros conductuales determinados. Para lograr una efectiva inhibición de la actividad GABAérgica se empleó flumazenil, un antagonista del receptor BZP con cierta actividad agonista inversa del receptor. Así efectos de

la melatonina como el de la analgesia, comportamiento locomotor, convulsiones, actividad exploratoria, ansiolisis y resincronización circadiana fueron inhibidos por la administración de flumazenil (Fig. 2) (Golombek et al., 1993).

#### ESTUDIOS CLÍNICOS SOBRE LA INTERACCIÓN DE LA MELATONINA Y LAS BZP

Con la introducción de la melatonina (Melatol<sup>®</sup>) como fármaco para el tratamiento del insomnio en adultos mayores autorizada por ANMAT para su uso en el mercado argentino pudieron hacerse los primeros estudios en ancianos internados en el Centro Médico Ingeniero A. Rocca, Hospital Italiano de Buenos Aires, entonces dirigido por el distinguido gerontólogo Isidoro Fainstein. El primero fue un estudio piloto de corto plazo diseñado para evaluar la eficacia y tolerancia de la melatonina en el tratamiento de los trastornos del sueño en adultos mayores (Fainstein et al., 1997). Se estudiaron 41 pacientes (28 mujeres y 13 hombres, promedio de edad 74 años) agrupados en: (a) 22 pacientes con trastornos del sueño; (b) 9 pacientes con trastornos del sueño y síntomas de depresión; y (c) 10 pacientes con trastornos del sueño y demencia. Todos los pacientes recibieron 3 mg de melatonina en cápsulas de gelatina por vía oral 30 min antes de acostarse, durante 21 días. La calidad del sueño y el alerta durante el día fueron evaluados globalmente, por medio de consultas clínicas estructuradas y de agendas del sueño completadas por los pacientes (o por quienes los cuidaban en el caso de los pacientes con demencia). Comenzando en el 2° o 3° día del tratamiento, la melatonina mejoró significativamente la calidad del sueño y disminuyó el número de despertares en pacientes con trastornos del sueño con o sin depresión asociada. La estimación de la función del día siguiente (es decir,

alerta matutina y durante el día) mejoró significativamente sólo en los pacientes que mostraban exclusivamente trastornos del sueño. Si bien los pacientes con demencia no revelaron mejoría significativa de la calidad del sueño, la agitación vespertina disminuyó significativamente en 70% de ellos. Esto se reflejó en el coeficiente de varianza a la hora de acostarse, el que disminuyó significativamente en pacientes con demencia cuando fue reevaluado en los días 19 a 21 del tratamiento. Cuatro (31%) de los 13 pacientes con insomnio primario que recibían BZP como tratamiento en forma concomitante redujeron la dosis (del 50 al 75% de la dosis inicial) y 4 (31%) descontinuaron el uso de estos agentes hipnóticos. De los 7 pacientes con depresión y 7 con enfermedad de Alzheimer que recibieron BZP en forma concomitante, 2 (29%) en cada grupo redujeron el uso en más del 50%. No fueron reportados efectos colaterales atribuibles al tratamiento con melatonina (Fainstein et al., 1997). Así se confirmó la sospecha que teníamos de tiempo atrás: la melatonina podía ser efectiva para sacar de la dependencia de BZP a los pacientes.

En el mismo año Dagan se publicó un reporte de un caso sobre la eficacia de 1 mg de melatonina de liberación controlada para interrumpir el uso de BZP en una mujer de 43 años que había sufrido de insomnio durante los últimos 11 años (Dagan et al., 1997). Ese mismo grupo de investigación publicó en 1999 en un estudio doble ciego, controlado con placebo en 34 pacientes ambulatorios con edad entre 40-90 años con insomnio primario, que tomaban BZP y que tenían bajo niveles de producción de melatonina (Garfinkel et al., 1999). Catorce de los 18 sujetos que habían recibido melatonina (2 mg de liberación prolongada) discontinuaron la terapia con BZP vs. 4 de 16 en el grupo con placebo.

Otro estudio abierto de nuestro grupo de investigación apoyó la eficacia de la melatonina de liberación rápida para

disminuir el uso de BZP. Examinamos la seguridad y eficacia de la melatonina en 22 mujeres con insomnio a las que administramos 3 mg de melatonina por vía oral diariamente durante 6 meses, 30 min antes del tiempo de sueño esperado (Siegrist et al., 2001). Veinte de las 22 pacientes recibían BZP y continuaron con su ingesta durante el tratamiento. Al cabo de los 6 meses no se observaron cambios en los niveles séricos de prolactina, FSH, TSH o estradiol ni hubo ninguna indicación de alteración hematológica o bioquímica en análisis de rutina. La melatonina aumentó significativamente la calidad y duración del sueño y disminuyó la latencia del sueño y el número de episodios de despertar. También mejoró el estado de alerta al día siguiente. La excreción urinaria del metabolito de la melatonina 6-sulfatoximelatonina se correlacionó con la edad en este grupo de pacientes. Trece de los 20 pacientes que tomaban BZP abandonaron su uso y en otros 4 pacientes se redujo la dosis de BZP al 25-66 % de la dosis inicial (Siegrist et al., 2001).

En colaboración con el Dr. Ignacio Brusco estudiamos distintos aspectos de la aplicación de melatonina en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) (Brusco et al., 1998a,b). Pudimos verificar su efecto beneficioso en los trastornos del sueño y en la agitación vespertal así como en la evolutividad de la enfermedad. Pero esta acción terapéutica fue mucho más clara en el deterioro cognitivo leve, un síndrome heterogéneo etiológicamente definido por el déficit cognitivo como pródromo de la demencia tipo Alzheimer. En nuestro laboratorio hemos reportado dos análisis retrospectivos de pacientes ambulatorios con deterioro cognitivo leve que habían recibido diariamente 3-24 mg de melatonina p. o. antes de acostarse durante 15 a 60 meses (Cardinali et al., 2012; Furio et al., 2007). Hubo una mejora significativa del rendimiento cognitivo y emocional y los ciclos de sueño / vigilia diaria en ambos

grupos. Como se muestra en la Fig. 3, la comparación del perfil de medicación de pacientes con deterioro cognitivo leve indicó que 21 de 25 pacientes en el grupo control de la serie 1 y 22 de 35 pacientes en el grupo control de la serie 2 requirieron BZP mientras que sólo 6 de 25 pacientes en la serie 1 y 6 de 61 pacientes en la serie 2 tratados con melatonina requirieron BZP como tratamiento. Ninguno de los pacientes tratados con melatonina evolucionó a EA.

¿Cuál es la situación actual en relación a estos efectos cronobiológicos de la melatonina sobre el sueño que observamos en nuestros iniciales estudios clínicos? En relación al sueño, se sucedieron varios estudios en general indicativos de un efecto significativo regulador del sueño de la melatonina y un reciente meta-análisis así lo avala (Ferracioli-Oda et al., 2013). En este meta-análisis se incluyeron 19 estudios que involucraron 1683 sujetos. La melatonina demostró eficacia significativa en la reducción de la latencia del sueño y en el aumento del tiempo total de sueño. Los ensayos de mayor duración y el uso de dosis más altas de melatonina demostraron mayores efectos. La calidad del sueño mejoró significativamente en los sujetos que tomaron melatonina (Ferracioli-Oda et al., 2013).

Otro hecho relevante ha sido la aprobación como fármaco para el tratamiento del insomnio en los gerontes por la EMEA en 2007 de una forma de liberación prolongada de 2 mg de melatonina (Circadin<sup>R</sup>, Neurim, Tel-Aviv). La melatonina adquirió así un status que permite su incorporación en el vademécum de varios países europeos. Fue enfatizado el hecho que con la melatonina no hay evidencia de dependencia, síndrome de abstinencia, insomnio de rebote o influencia negativa en el estado de alerta durante el día. La prevalencia del insomnio primario varía entre el 1 % a 10 % de la población general y hasta un 25-30 % en los ancianos, para los cuales

el tratamiento del insomnio es una clara necesidad médica. Así los costos directos e indirectos del insomnio representan una carga económica social sustancial. Las BZP y los agonistas del receptor de BZP (drogas Z: zolpidem, zaleplon, zopiclona) son los fármacos más comúnmente prescritos para el tratamiento del insomnio (Mandrioli et al., 2010). Varios meta-análisis de los riesgos y beneficios de estas opciones terapéuticas en pacientes de edad avanzada han reportado mejorías estadísticamente significativas del sueño, pero también han reportado un riesgo estadísticamente significativo de eventos adversos entre ellos algunos que constituyen una amenaza para la vida (Winkler et al., 2014). De hecho estos medicamentos sólo están aprobados por las autoridades regulatorias en tratamientos de no más de algunas semanas de duración debido a razones de seguridad.

Las drogas Z se usan, a diferencia de las BZP, exclusivamente para el tratamiento del insomnio y se supone que tienen una menor tendencia a inducir dependencia física y adicción que las BZP (Morin & Willett, 2009). Sin embargo, su seguridad sigue siendo motivo de preocupación. Ambos tipos de drogas producen a largo plazo tolerancia y adicción. Se han reportado efectos adversos en más del 40 % de los usuarios de ambos tipos de drogas sin diferencia entre las BZP y las drogas Z. En varios países se constata el consumo en exceso de BZP y de drogas Z, usadas por tiempos mucho más largos que las 4 semanas indicadas.

Uno de ellos es la Argentina. En el año 2011 se prescribieron en nuestro país más de 3 millones de recetas de medicamentos para dormir: un 22% más que 5 años atrás según registros del Sindicato Argentino de Farmacéuticos y Bioquímicos. Por año se venden 28 millones de unidades y unos 5 millones de argentinos consumen regularmente medicamentos para dormir (recetados y de venta libre). En el año 2013 el consu-

mo de BZP creció más de 5% con respecto al año previo.

Según un informe reciente, el clonazepam lidera el ranking de medicamentos con receta archivada más vendidos en el país entre enero y septiembre de 2013, con 6,4 millones de cajas seguido por el alprazolam (5,6 millones de cajas). El consumo de clonazepam, calculado por número de habitantes, es uno de los más altos del mundo, aunque se trata de una medicación con indicaciones muy precisas. Así es claro que existe un uso abusivo de las BZP y drogas Z, que son los medicamentos más recetados para dormir. Existe por lo tanto la necesidad de programas de educación masiva que alerten sobre estas consecuencias de la automedicación y sistemas de control más elaborados para evitar la venta ilegal sin receta archivada.

En Europa, las autoridades sanitarias han iniciado políticas y recomendaciones con el fin de disminuir el consumo de BZP y drogas Z. Sin embargo, las campañas no han tenido en general éxito, y a pesar de las directrices y recomendaciones nacionales, el uso de estas drogas ha seguido en aumento. La eficacia de la melatonina para reducir el consumo de BZP ha adquirido por lo tanto gran relevancia.

En un estudio retrospectivo de los datos de prescripción de melatonina de una base de datos longitudinal alemana se incluyeron a todos los pacientes que la utilizaron en el periodo abril de 2008 - febrero de 2009. De los 512 pacientes elegibles, 112 (22 %) eran usuarios de BZP/drogas Z. Aproximadamente un tercio de los pacientes interrumpieron el tratamiento con dichas drogas después de la administración de melatonina avalando así los efectos observados tempranamente en nuestro laboratorio (Kunz et al., 2012).

Otro reciente estudio farmacoepidemiológico tuvo como objetivo analizar y evaluar el impacto de la disponibilidad en el mercado de melatonina en las cam-

pañías para reducir el consumo de BZP/drogas Z vigentes en varios países europeos. En su conclusión se destaca que las campañas fracasaron cuando no se asociaron con la disponibilidad y reembolso de melatonina como agente de reemplazo (Clay et al., 2013).

Un estudio de vigilancia posterior a la comercialización de la melatonina de liberación prolongada (2 mg) se realizó en Alemania. Se examinó el efecto de 3 semanas de tratamiento sobre el sueño en 597 pacientes. La mayoría de los pacientes (77%) que utilizan hipnóticos tradicionales antes del tratamiento de melatonina había dejado de usarlas y sólo el 5,6% de los pacientes no tratados previamente iniciado dichos fármacos después de la interrupción de la melatonina (Hajak et al., 2015). Una ventaja importante del uso de la melatonina como un cronobiótico es que tiene un perfil muy seguro, por lo general es muy bien tolerado y, en algunos estudios, se ha administrado a pacientes a dosis muy grandes y durante largos períodos de tiempo sin ninguna potencialidad de abuso.

## CONCLUSIÓN

Una gran proporción de los pacientes insomnes en tratamiento con BZP fallan en lograr una recuperación completa y sostenida y presentan síntomas residuales que hacen la recaída o recurrencia de la enfermedad más probable. Dado el impacto en la calidad de vida producido por el insomnio es necesario prestar más atención a la hora de evaluar el efecto del tratamiento sobre el funcionamiento diario de los pacientes. En este sentido, la mayoría de los problemas de seguridad con el uso de hipnóticos tipo BZP / drogas Z no se aplican a la melatonina, un hecho reconocido por la Asociación Británica de Psicofarmacología declaración de consenso sobre el tratamiento basado en la evidencia de insomnio, parasomnias y trastornos del ritmo circadiano,

que recomendó la melatonina como tratamiento de primera línea en el insomnio pacientes mayores de 55 años y más (Wilson et al., 2010).

La melatonina se convierte así en la terapéutica de elección para reducir la dependencia a BZP en el tratamiento del insomnio en adultos mayores. Lo mostrado acá ejemplifica el concepto de medicina traslacional llevada a cabo totalmente en el país y con el apoyo del CONICET, la Universidad de Buenos Aires y la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (Fig. 4).

#### REFERENCIAS

1. Acuña-Castroviejo, D., Carretero, M., Doerrier, C., Lopez, L.C., Garcia-Corzo, L., Tresguerres, J.A., Escames, G., 2012. Melatonin protects lung mitochondria from aging. *Age (Dordr.)* 34, 681-692.
2. Benitez-King, G., 2006. Melatonin as a cytoskeletal modulator: implications for cell physiology and disease. *J. Pineal Res.* 40, 1-9.
3. Brusco, L.I., Marquez, M., Cardinali, D.P., 1998a. Melatonin treatment stabilizes chronobiologic and cognitive symptoms in Alzheimer's disease. *Neuroendocrinol Lett* 19, 111-115.
4. Brusco, L.I., Marquez, M., Cardinali, D.P., 1998b. Monozygotic twins with Alzheimer's disease treated with melatonin: Case report. *J Pineal Res.* 25, 260-263.
5. Cardinali, D.P., 1981. Melatonin. A mammalian pineal hormone. *Endocr. Rev* 2, 327-346.
6. Cardinali, D.P., Golombek, D.A., Rosenstein, R.E., Cutrera, R.A., Esquifino, A.I., 1997. Melatonin site and mechanism of action: Single or multiple? *J Pineal Res* 23, 32-39.
7. Cardinali, D.P., Hyypa, M.T., Wurtman, R.J., 1973. Fate of intracranially injected melatonin in the rat brain. *Neuroendocrinology* 12, 30-40.
8. Cardinali, D.P., Lynch, H.J., Wurtman, R.J., 1972. Binding of melatonin to human and rat plasma proteins. *Endocrinology* 91, 1213-1218.
9. Cardinali, D.P., Pandi-Perumal, S.R., Srinivasan, V., Spence, D.W., Trakht, I., 2008. Therapeutic potential of melatonin agonists. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism* 3, 269-279.
10. Cardinali, D.P., Vacas, M.I., Boyer, E.E., 1978. High affinity binding of melatonin in bovine medial basal hypothalamus. *IRCS Medical Science* 6, 357.
11. Cardinali, D.P., Vacas, M.I., Boyer, E.E., 1979. Specific binding of melatonin in bovine brain. *Endocrinology* 105, 437-441.
12. Cardinali, D.P., Vigo, D.E., Olivari, N., Vidal, M.F., Furio, A.M., Brusco, L.I., 2012. Therapeutic application of melatonin in mild cognitive impairment. *Am. J. Neurodegener. Dis.* 1, 280-291.
13. Clay, E., Falissard, B., Moore, N., Toumi, M., 2013. Contribution of prolonged-release melatonin and anti-benzodiazepine campaigns to the reduction of benzodiazepine and Z-drugs consumption in nine European countries. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 69, 1-10.
14. Dagan, Y., Zisapel, N., Nof, D., Laudon, M., Atsmon, J., 1997. Rapid reversal of tolerance to benzodiazepine hypnotics by treatment with oral melatonin: a case report. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 7, 157-160.
15. Dubocovich, M.L., Delagrangé, P., Krause, D.N., Sugden, D., Cardinali, D.P., Olcese, J., 2010. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacol. Rev* 62, 343-380.

16. Fainstein, I., Bonetto, A., Brusco, L.I., Cardinali, D.P., 1997. Effects of melatonin in elderly patients with sleep disturbance. A pilot study. *Curr Ther Res* 58, 990-1000.
17. Ferracioli-Oda, E., Qawasmi, A., Bloch, M.H., 2013. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS. One*, e63773.
18. Furio, A.M., Brusco, L.I., Cardinali, D.P., 2007. Possible therapeutic value of melatonin in mild cognitive impairment: a retrospective study. *J. Pineal Res.* 43, 404-409.
19. Garfinkel, D., Zisapel, N., Wainstein, J., Laudon, M., 1999. Facilitation of benzodiazepine discontinuation by melatonin: a new clinical approach. *Arch. Intern. Med.* 159, 2456-2460.
20. Golombek, D.A., Escolar, E., Burin, L., De Brito Sanchez, M., Fernandez, D., Duque, D., Cardinali, D.P., 1992. Chronopharmacology of melatonin: inhibition by benzodiazepine antagonism. *Chronobiology International* 9, 124-131.
21. Golombek, D.A., Martini, M., Cardinali, D.P., 1993. Melatonin as an anxiolytic in rats: Time-dependence and interaction with the central gabaergic system. *European Journal of Pharmacology* 237, 231-236.
22. Golombek, D.A., Pevet, P., Cardinali, D.P., 1996. Melatonin effect on behavior: Possible mediation by the central GABAergic system. *Neuroscience Biobehavioral Reviews* 20, 403-412.
23. Hajak, G., Lemme, K., Zisapel, N., 2015. Lasting treatment effects in a postmarketing surveillance study of prolonged-release melatonin. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 30, 36-42.
24. Hardeland, R., Cardinali, D.P., Srinivasan, V., Spence, D.W., Brown, G.M., Pandi-Perumal, S.R., 2011. Melatonin--a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog. Neurobiol.* 93, 350-384.
25. Kunz, D., Bineau, S., Maman, K., Milea, D., Toumi, M., 2012. Benzodiazepine discontinuation with prolonged-release melatonin: hints from a German longitudinal prescription database. *Expert. Opin. Pharmacother.* 13, 9-16.
26. Lerner, A.B., Nordlund, J.J., 1978. Melatonin: clinical pharmacology. *J. Neural Transm. Suppl* 339-347.
27. Lewy, A.J., Emens, J., Jackman, A., Yuhas, K., 2006. Circadian uses of melatonin in humans. *Chronobiol. Int* 23, 403-412.
28. Mandrioli, R., Mercolini, L., Raggi, M.A., 2010. Metabolism of benzodiazepine and non-benzodiazepine anxiolytic-hypnotic drugs: an analytical point of view. *Curr. Drug Metab* 11, 815-829.
29. Moore, R.Y., Speh, J.C., 1993. GABA is the principal neurotransmitter of the circadian system. *Neurosci. Lett.* 150, 112-116.
30. Morin, A.K., Willett, K., 2009. The role of eszopiclone in the treatment of insomnia. *Adv. Ther.* 26, 500-518.
31. Pandi-Perumal, S.R., Trakht, I., Srinivasan, V., Spence, D.W., Maestroni, G.J.M., Zisapel, N., Cardinali, D.P., 2008. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Progress in Neurobiology* 185, 335-353.
32. Rosenstein, R.E., Cardinali, D.P., 1986. Melatonin increases in vivo GABA accumulation in rat hypothalamus, cerebellum, cerebral cortex and pineal gland. *Brain Res* 398, 403-406.
33. Rosenstein, R.E., Cardinali, D.P., 1990. Central gabaergic mechanisms as targets for melatonin activity in brain. *Neurochem. Int.* 17, 373-379.
34. Siegrist, C., Benedetti, C., Orlando, A., Beltran, J.M., Tuchscher, L., Nosedá, C.M., Brusco, L.I., Car-

- dinali, D.P., 2001. Lack of changes in serum prolactin, FSH, TSH, and estradiol after melatonin treatment in doses that improve sleep and reduce benzodiazepine consumption in sleep-disturbed, middle-aged, and elderly patients. *J. Pineal Res.* 30, 34-42.
35. Vacas, M.I., Cardinali, D.P., 1979. Diurnal changes in melatonin binding sites of hamster and rat brains. Correlations with neuroendocrine responsiveness to melatonin. *Neurosci. Lett.* 15, 259-263.
36. Wilson, S.J., Nutt, D.J., Alford, C., Argyropoulos, S.V., Baldwin, D.S., Bateson, A.N., Britton, T.C., Crowe, C., Dijk, D.J., Espie, C.A., Gringras, P., Hajak, G., Idzikowski, C., Krystal, A.D., Nash, J.R., Selsick, H., Sharpley, A.L., Wade, A.G., 2010. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol.* 24, 1577-1601.
37. Winkler, A., Auer, C., Doering, B.K., Rief, W., 2014. Drug treatment of primary insomnia: a meta-analysis of polysomnographic randomized controlled trials. *CNS. Drugs* 28, 799-816.
- transformado, debido a la tolerancia y dependencia que producen, en un grave problema de salud pública. Treinta años atrás demostramos en animales de experimentación la interacción de la melatonina con receptores centrales de BZD y en 1997 publicamos la primera demostración de la reducción del consumo de BZP en gerontes tratados con melatonina, hecho corroborado por distintas publicaciones en la bibliografía internacional. La aprobación por la EMEA de la melatonina como fármaco en el 2007 ha permitido obtener información farmacoepidemiológica sobre este tema. En varios estudios se ha verificado que más del 50% de pacientes tratados con BZP y que habían iniciado el tratamiento con melatonina abandonaron el consumo de BZP. En otro estudio farmacoepidemiológico en 9 países europeos se concluyó que las campañas de reducción del consumo de BZP fracasan si no existe disponibilidad y reintegro por la seguridad social de la melatonina recibida en reemplazo. Estos datos avalan el uso de melatonina en pacientes que ingieren crónicamente BZP o drogas Z. La melatonina carece de efectos adictivos y de tolerancia y se convierte así en la terapéutica de elección en el tratamiento del insomnio en adultos mayores. Lo mostrado constituye un ejemplo de medicina traslacional llevada a cabo totalmente en el país y con el apoyo del CONICET, la Universidad de Buenos Aires y la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica.

## RESUMEN

El abuso en el consumo de benzodiazepinas (BZP) y drogas Z se ha

FIGURAS

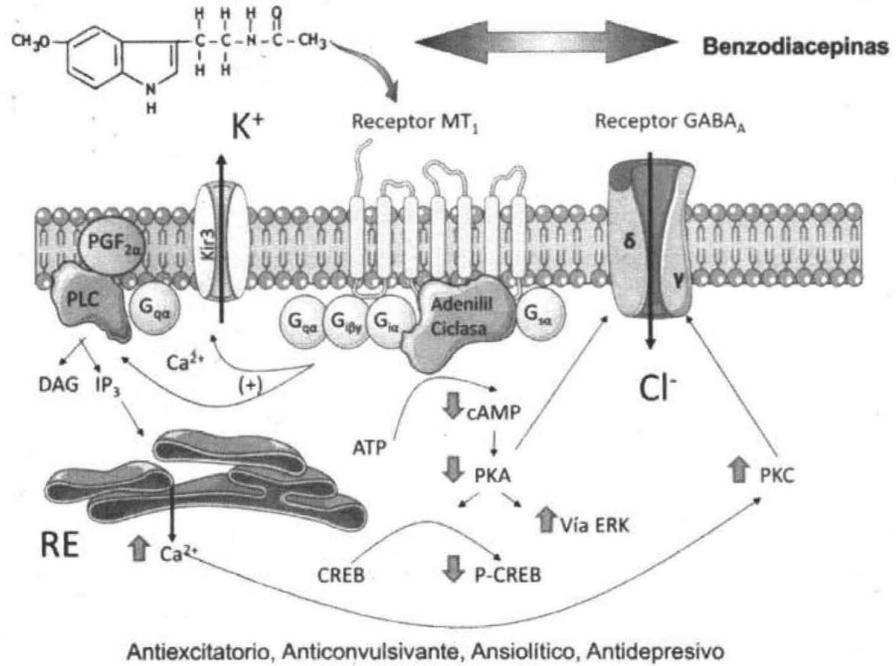


Figura 1. Señales intracelulares que participan en la modulación del receptor tipo A del GABA por los receptores MT<sub>1</sub> de la melatonina. Las BZP interaccionan con el receptor GABAérgico. Esta es la base de los efectos antiexcitatorios, anticonvulsivantes, ansiolíticos y antidepresivos de la melatonina.

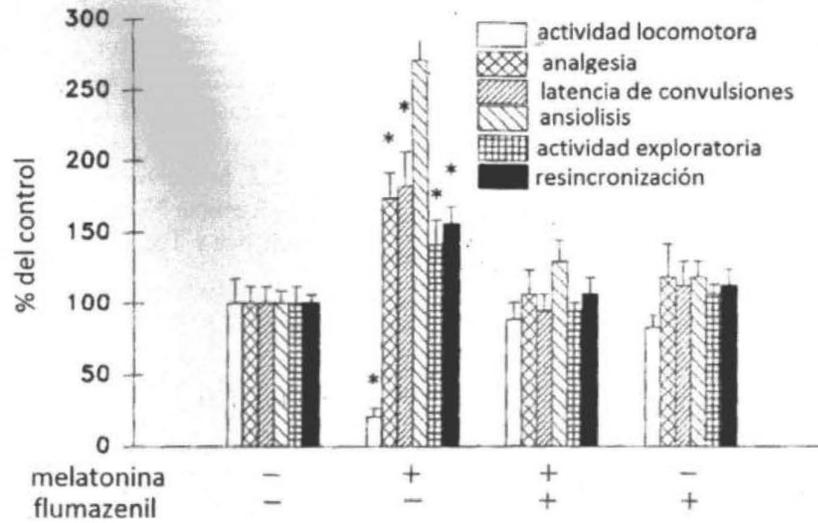


Figura 2. Bloqueo por flumazenil, un bloqueante de receptores centrales de BZP, del efecto de la melatonina sobre varias conductas en rata, ratón y hámster. Datos de Golombek et al. (1992).

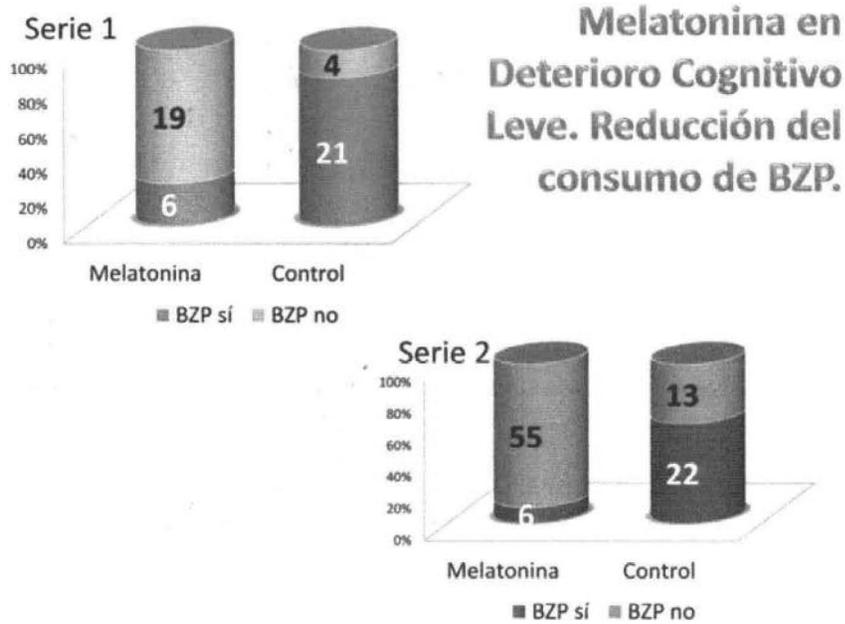


Figura 3. En dos series de pacientes con deterioro cognitivo leve pudimos verificar la efectividad de la melatonina (3-24 mg/día) para reducir el consumo de BZP. Para detalles ver Furio et al. (2007), Cardinali et al. (2012).

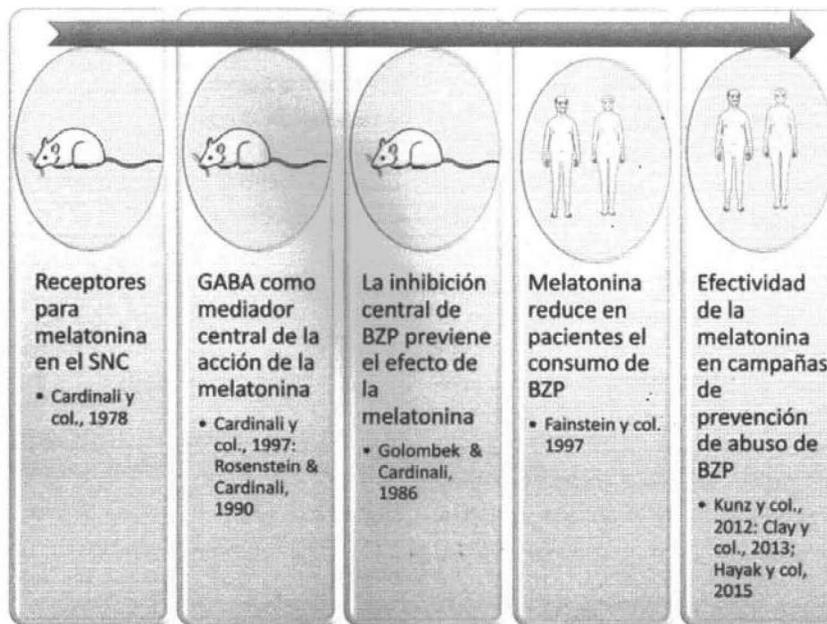


Figura 4. Melatonina y consumo de benzodicepinas: un ejemplo de medicina traslacional.