Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey

Facultad de Medicina

Análogos de la melatonina para los trastornos de sueño y otras posibilidades terapéuticas

Autores: Niurys de la Caridad González Muñoz

Nayelis Cuba Ramos

.

Tutor(a): Dra. Maryolis Márquez Granado.

Asesor: Dr. Elio Idel Rivero Molina

Departamento Farmacología

Curso 2023

# 

# RESUMEN

La melatonina también conocida como la a hormona de la oscuridad es producida en su mayor parte por la glándula pineal, está implicada en una gran cantidad de procesos biológicos pero su función central y más conocida es la regulación de los ciclos vigilia-sueño a través del ritmo circadiano, es decir, es nuestro reloj biológico. Tradicionalmente viene siendo comercializada a través de sus análogos: melatonin, ramelteón, tasilmeteón y agomelatina para el tratamiento del insomnio y otros trastornos del sueño. Sin embargo en la actualidad se han descubierto numerosas propiedades de esta indolamina, como por ejemplo su gran capacidad para combatir el estrés oxidativo o para activar el sistema inmune, así como su carácter antiinflamatorio, que han abierto nuevas posibilidades terapéuticas y el interés de los investigadores.

Palabras clave: melatonina, análogos de la melatonina, trastornos del sueño

ÍNDICE

[INTRODUCCIÓN 1](#_Toc135280358)

[OBJETIVOS 3](#_Toc135280359)

[MATERIAL Y MÉTODOS 4](#_Toc135280360)

[DESARROLLO 5](#_Toc135280361)

[CONCLUSIONES 14](#_Toc135280362)

[BIBLIOGRAFÍA 15](#_Toc135280363)

INTRODUCCIÓN

La melatonina (MLT), N-Acetil-5-metoxitriptamina, u hormona de la oscuridad es una sustancia cronobiótica, sintetizada fundamentalmente por la glándula pineal que regula el ciclo vigilia-sueño. Su secreción es nocturna, controlada por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ), con un pico entre las 2 y 4 a.m., y su producción y liberación se inhibe por la luz.1

Las primeras descripciones acerca de la anatomía y función de esta glándula se atribuyen a Herófilo de Calcedonia en el siglo III a.C., el cual le atribuyó la función de regular el flujo del pensamiento. Durante prácticamente 2000 años, la pineal estuvo considerada como un remanente anatómico, sin aparente función biológica, aunque algunos científicos renacentistas, como Descartes, la describieron como la sede del alma.1

En el año 1958, Aron Lerner, un dermatólogo estadounidense, buscando sustancias que pudiesen ser útiles para las enfermedades de la piel como el vitíligo, aisló una sustancia a partir de pineales bovinas, de estructura N-acetil-metoxitriptamina, a la que darían el nombre de melatonina, nombre derivado de “mela” (oscuro) y “tonina” (pues deriva de la serotonina).1

Esta nueva sustancia era capaz de tener un fuerte efecto blanqueador sobre la piel de los anfibios a través de la inhibición de la función de la hormona estimulante de melanocitos (MSH). Aunque finalmente esta molécula no tuvo efecto para las enfermedades de la piel, su descubrimiento representó todo un hito en la comprensión de la regulación de los ritmos circadianos.2

Actualmente la melatonina se clasifica como una hormona que pertenece a un grupo de moléculas llamadas indolaminas, porque tiene un anillo indólico sustituido por un grupo amino. Es derivada del triptófano. Se considera uno de los neurotransmisores del Sistema Nervioso.2

Hoy día se conoce que la melatonina está implicada en una gran cantidad de procesos biológicos que va más allá de la regulación de los ciclos vigilia-sueño a través del ritmo circadiano y de forma tradicional se comercializa a través de sus análogos: melatonin, ramelteón, tasimelteón, agomelatina para el tratamiento del insomnio y otros trastornos del sueño. Sin embargo se han descubierto numerosas propiedades de esta indolamina, como su gran capacidad para combatir el estrés oxidativo o para activar el sistema inmune, así como su carácter antiinflamatorio, que han abierto nuevos horizontes terapéuticos y el interés de los investigadores.2

Profundizar en el estudio de esta hormona, de sus análogos en el tratamiento de los trastornos del sueño así como sus novedosas posibilidades terapéuticas constituyó la principal motivación para la realización de este trabajo.

# OBJETIVOS

**General:** Profundizar en el estudio de la melatonina, sus análogos en el tratamiento del insomnio, y otras posibilidades terapéuticas.

**Específicos:**

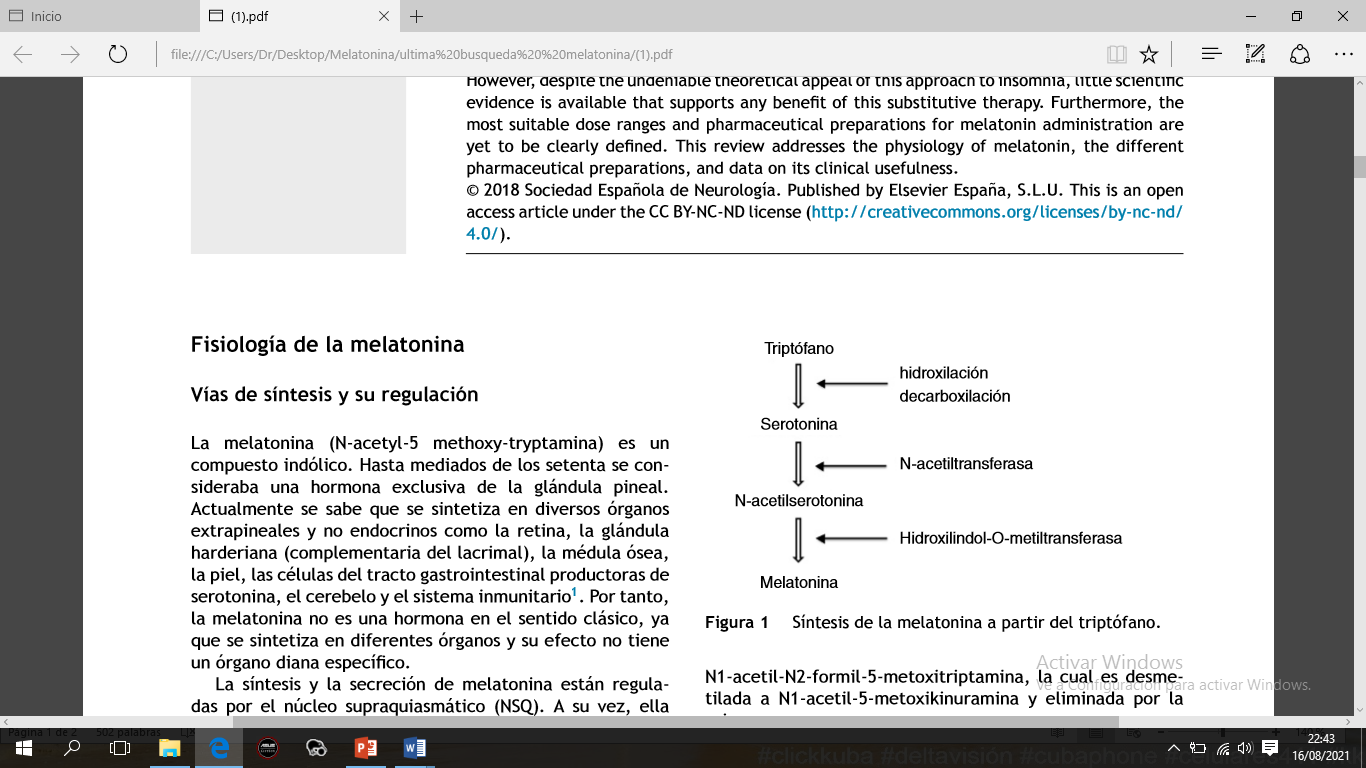
1. Indagar en los aspectos bioquímicos de la melatonina, síntesis, funciones y mecanismo de acción.
2. Explicar las propiedades farmacodinámicas de los análogos de la melatonina en los trastornos del sueño.
3. Destacar otras posibilidades terapéuticas que pudiera tener esta hormona.

# MATERIAL Y MÉTODOS

Para esta revisión bibliográfica se realizaron búsquedas de textos científicos publicados en bases de datos como EBSco, UpToDate, Medline y Google Scholar. La búsqueda se limitó por medio del uso de las palabras claves: melatonina, análogos de la melatonina, trastornos del sueño. Se tomaron en cuenta textos escritos en idioma español e inglés con información actualizada y relevante en artículos científicos publicados entre los años 2018 al 2021. Posteriormente se filtraron los artículos obtenidos según su importancia científica. Se revisaron los resúmenes, conclusiones y en algunos casos los artículos completos, según llamó el interés de los investigadores; obteniendo así los documentos que incluían la información necesaria para el cumplimiento de los objetivos y ampliación de información

# DESARROLLO

Durante el día las células foto receptoras de la retina se encuentran hiperpolarizadas y en reposo mientras que en la oscuridad se activan y estimulan la vía retino-hipotálamo-espino–pineal, el resultado final es la liberación de noradrenalina por parte de las terminaciones simpáticas que inervan la glándula pineal. La noradrenalina activa los receptores adrenérgicos alfa 1 y beta 2 de los pinealocitos acción que se traduce en un aumento de AMPc estimulando la expresión de las principales enzimas de síntesis de la melatonina. 3



La vía de síntesis es de L-triptófano de la dieta a serotonina, luego a N-acetil-serotonina y, finalmente, a melatonina. La N- acetiltransferasa (NAT) es la enzima que regula la velocidad de síntesis.3

La secreción de melatonina sufre variaciones según la edad: El feto no la produce, sino que la recibe de la madre a través de la placenta, el recién nacido segrega muy poca, el ritmo se vuelve circadiano después de los tres meses y se alcanzan los picos nocturnos máximos entre uno y tres años de edad, la producción y secreción rítmica de melatonina se mantiene hasta la pubertad, cuando disminuye de manera notable, para estabilizarse de nuevo hasta los 35-40 años. A partir de aquí, la producción de melatonina decae y hacia los 55-65 años, la amplitud del pico nocturno de melatonina es suficientemente pequeña como para no ser bien detectado por las células, lo que condiciona la pérdida de su capacidad cronobiótica.3

Una vez producida, la melatonina pasa a la circulación y al líquido cefalorraquídeo, tiene una vida media de unos 30 minutos, se metaboliza principalmente en el hígado y se elimina por la orina en forma de 6-sulfatoximelatonina (95%). En plasma, la melatonina se une mayoritariamente a la albúmina (70%), mientras que un 30% va libre y pasa a la saliva.4

La melatonina ejerce su acción mediante unión a dos tipos principales de receptores MT1 y MT2. Se ha identiﬁcado un tercer receptor (MT3) cuya función y relevancia aún no es bien conocida. No está bien deﬁnida la función de cada uno de estos receptores. Se ha especulado que MT1 tendría más relación con el efecto hipnótico y MT2 con la regulación del ritmo circadiano, pero esta separación de funciones no es del todo clara. También se ha implicado MT2 en la modulación del dolor, dada su expresión en los núcleos reticular y ventromedial de tálamo y en la sustancia gris periacueductal ventrolateral.4

Esos efectos mediados por receptor se asocian a la inhibición de la actividad eléctrica cerebral inducida por la melatonina. El componente de las ondas lentas del sueño en el electroencefalograma parece depender de una activación gabérgica en el núcleo reticular del tálamo, que es precisamente el que induce las benzodiacepinas. Los efectos de la melatonina comparten esa activación del complejo GABAA-benzodiacepinas que ocurre en diferentes áreas cerebrales, incluyendo los núcleos supraquiasmático (NSQ), lo que puede ser un efecto crucial de esta hormona sobre el inicio del sueño.4

Con el inicio del sueño comienzan a inhibirse las neuronas hipocretinérgicas/orexinérgicas del hipotálamo posterolateral, las cuales, entre otras acciones, activan directamente la corteza cerebral. En consecuencia, el inicio del sueño inducido por la melatonina inhibe la actividad de dichas neuronas, favoreciendo una disminución de la actividad cortical y la aparición de sueño REM.4

El receptor completo es un dímero. Habitualmente se forman homodímeros MT1/MT1 y MT2/MT2, pero también heterodímeros MT1/MT2, con respuestas algo diferentes a la acción de la melatonina. MT1 forma también dímeros con la proteína GPR50, la cual no se une directamente a la melatonina pero modiﬁca la respuesta de MT1. Tanto MT1 como MT2 pueden formar heterodímeros con el receptor de serotonina 5HT2C, implicados en el control del ánimo.3

Los receptores MT1 y MT2 son metabotrópicos. La unión de melatonina a estos receptores provoca, por mediación de la proteína G, una inhibición de la adenilato ciclasa y, por tanto, una disminución de la síntesis de AMP cíclico. En última instancia, regulan la expresión de genes relacionados con el mantenimiento del ritmo circadiano. De la misma manera, regula la expresión de otros genes y de micro-ARN, lo que le hace tener no solo efecto sobre la regulación del ritmo circadiano, sino que le conﬁere otras acciones, como antinﬂamatoria, antioxidante o antitumoral. Otras vías de señalización intracelular incluyen la modulación de IP3y del calcio intracelular. 3

El insomnio es una patología muy frecuente en la población general. Es uno de los problemas más comunes en atención primaria. El insomnio crónico lo padece entre un 6% y un 10% de la población, es más frecuente en mujeres y el mayor factor de riesgo es la edad, estimando que en mayores de 65 años su prevalencia aumenta hasta el 40%.5,6,7

La terapia farmacológica para el tratamiento del insomnio incluye benzodiazepinas; hipnóticos (zaleplon, zolpidem, y eszopiclone); antidepresivos sedantes y otros medicamentos (ansiolíticos, antipsicóticos, antihistamínicos) pero los efectos secundarios de estos medicamentos convencionales varían entre somnolencia diurna, insomnio de rebote, dependencia al fármaco y deterioro cognitivo.7

Las Benzodiacepinas están asociadas con un aumento de los accidentes y la mortalidad debido a los efectos residuales de la medicación en la mañana siguiente. Los Hipnóticos muestran en su aplicación clínica que mejoran las medidas objetivas y subjetivas a corto plazo pero a largo plazo reducen el tiempo total del sueño, así como aumentan la latencia del mismo. Sin embargo recientemente se ha incorporado los agonista del receptor de la melatonina que ofrecen una mejoría significativa en la calidad del sueño reportándose menos efectos indeseables.7,8

En contraste con los medicamentos anteriormente mencionados la melatonina tiene poco potencial de dependencia, de habituación, un perfil de efectos secundarios relativamente benigno lo cual ha promovido su amplio uso en países como Estados Unidos y la unión Europea.6

La melatonina tienen una aplicación práctica directa en diferentes condiciones como el Síndrome de Fase Retrasada de Sueño, el Síndrome de Jet Lag y posiblemente en el Trastorno por Cambios de Turno Laboral.9

**Análogos de la melatonina:**

**El ramelteón** es un análogo tricíclico sintético de la melatonina, aprobado en Estados Unidos en el año 2005 para el tratamiento del insomnio, específicamente para los problemas del inicio del sueño. De hecho fue el primero de su familia autorizado por la Food and Drug Administration (FDA), anteriormente se comercializaba como suplemento dietético.7,10,11

El ramelteón es rápidamente absorbido desde el tracto gastrointestinal. A causa del significativo metabolismo de primer paso que ocurre después de la administración oral, su biodisponibilidad es de menos del 2%. El fármaco es en gran parte metabolizado por los CYP 1A2, 2C y 3A4 hepático, con una vida media de aproximadamente 2 h en los seres humanos siendo superior a la de la melatonina. El ramelteón es un potente agonista de alta afinidad por los receptores melatoninérgicos MT-1 y MT-2, muestra una afinidad de unión de cuatro a seis veces mayor para dichos receptores que la melatonina. Se ha demostrado que la afinidad del Ramelteón es mayor para el MT-1 que para el receptor MT-2, hecho del que se dedujo que el fármaco se dirige más específicamente al inicio del sueño.5,11

El ramelteón es eficaz en combatir tanto el insomnio transitorio como el crónico del anciano, sin que se produzca la tolerancia en la reducción de la latencia del inicio del sueño incluso hasta después de seis meses de la administración del fármaco. Es generalmente bien tolerado por pacientes siendo los efectos adversos notificados con más frecuencia: somnolencia, fatiga y mareos. Se demostró además que el Ramelteón no tiene potencial de abuso o dependencia y no perjudica las funciones cognitivas al día siguiente. Se encontró consecuentemente que la latencia de sueño era más corta en pacientes a los que se les administraba ramelteón comparado con el placebo. No se observó evidencia de insomnio de rebote o efectos de abstinencia en la retirada de ramelteón.5,7,12

**El tasimelteón** es un agonista selectivo para los receptores MT1 y MT2, reduce la latencia del sueño y aumenta su eficiencia, y reduce los episodios de vigilia durante el sueño. Además, la recuperación del sueño se acompaña de una recuperación de la duración del sueño REM. En general, sus efectos son muy similares a los del ramelteón y no presenta efectos secundarios importantes. Ha sido aprobado en Estados Unidos para el tratamiento del síndrome de ciclo sueño-vigilia diferentes de las 24 horas en pacientes totalmente ciegos que experimentan desórdenes del ritmo circadiano.11,13,14

**La agomelatina** es un agonista de melatonina y un antagonista serotoninérgico con propiedades cronobióticas y antidepresivas muy interesantes. Es un agonista de los receptores MT1 y MT2 de melatonina y un antagonista 5-HT2c. Presenta una afinidad por los receptores MT1 y MT2 cien veces superior a la melatonina y no muestra una afinidad significativa por receptores muscarínicos, histaminérgicos, adrenérgicos o dopaminérgicos. Presenta actividad cronobiótica debido a su afinidad por los receptores de melatonina MT1 y MT2 en los NSQ. A su vez, la inhibición de los receptores 5-HT2c eleva los niveles de noradrenalina y dopamina en la corteza frontal, donde se piensa que contribuye a su acción antidepresiva. 4,11

Los resultados de tres ensayos multicéntricos realizados en Europa y otros países indican que el tratamiento con agomelatina reduce eficazmente los síntomas en pacientes con depresión mayor. La eficacia de la agomelatina en estos pacientes cobra mayor importancia debido a que suelen ser resistentes a los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. La dosis de agomelatina a partir de la cual se observan los efectos beneficiosos es de 25 mg/día, y cursa con muy pocos efectos adversos. 4,11,13

Además de su efecto antidepresivo, la agomelatina normaliza el patrón del rimo sueño/vigilia alterado en los pacientes depresivos, aumentando la duración del sueño de ondas lentas sin afectar al sueño REM. Todo ello habla a favor de un aumento de la calidad y continuidad del sueño. La agomelatina constituye un ejemplo de nuevos fármacos que aúnan de forma altamente eficaz las propiedades antidepresivas con las cronobiológicas.4,13

Existe la **melatonina de liberación prolongada** (MLP 2 mg) que fue diseñada para imitar el modelo endógeno de secreción de melatonina fisiológica. Los estudios clínicos realizados con MLP 2 mg avalan su eficacia en pacientes mayores de 55 años. Es la única melatonina aprobada en Europa y en España como la única de liberación prolongada con estas características. Es de destacar que la MLP 2 mg mantiene niveles similares a los fisiológicos durante toda la noche, imitando así los patrones de la secreción de melatonina endógena.14

En pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada, la MLP 2 mg se asoció con un significativo menor deterioro cognitivo, especialmente en el subgrupo de pacientes con insomnio comórbido. La melatonina tiene un efecto regulador de los ciclos sueño/vigilia, además de tener un efecto antimiloide y antioxidante por lo que podría tener un papel protector frente a este tipo de patologías neurodegenerativas donde se incluye la Enfermedad de Parkinson.8,15

En un reciente estudio de farmacovigilancia en España el tratamiento con MLP 2 mg durante tres semanas en pacientes que recibían hipnóticos tradicionales, permitió al 77% de los mismos suspender la toma del hipnótico. Tras la suspensión de MLP 2 mg, el efecto persistió observándose una baja tasa de efecto rebote (3,2%). Es de destacar que se ha incluido MLP 2 mg como primera elección de tratamiento del insomnio en personas mayores, en las Guías de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología.8,16

La Agencia Europea del Medicamento (EMEA) autorizó, desde julio de 2007, la utilización de una fórmula farmacéutica de melatonina (Circadin®, Lundbeck) en la Unión Europea. Este medicamento consiste en comprimidos de 2 mg de melatonina de liberación lenta que, como tal o asociados a una melatonina normal, pueden prolongar la duración de sueño hasta 6-8 horas. En cualquier caso, el aspecto principal de la administración de melatonina exógena no es la duración total del sueño, sino la sensación general de calidad del sueño y de descanso.5

La revista española de pediatría integral en uno de sus volúmenes del año 2018 plantea que la melatonina es eficaz en el tratamiento de los problemas del sueño que se presentan en los niños y adolescentes que sufren algún transtorno de neurodesarrollo: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y además los que padecen de autismo. En estos casos con el uso de la melatonina se observa una reducción de la latencia de sueño, adelantando su inicio, así como disminuyendo la fragmentación del mismo.17

El documento de consenso sobre el uso de melatonina en el insomnio de inicio, elaborado por representantes de: la Asociación Española de Pediatría, la Sociedad Española de Sueño, la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina de la Adolescencia, la Sociedad Española de Psiquiatría Infantil y la Sociedad Española de Neurología Pediátrica, recomienda iniciar melatonina con dosis de 1-3 mg en lactantes y pre-escolares, de 2,5-5 mg en niños mayores y de 1-5 mg en adolescentes y, gradualmente, ajustar la dosis según respuesta. Se ha de administrar siempre a la misma hora, entre 30 y 60 minutos antes de la hora habitual de ir a dormir.18,19

El lúpulo (Humulus lupulus), utilizado para la elaboración de la cerveza, se utiliza en el insomnio debido a su actividad sedante. Su principal mecanismo de acción es el aumento de la actividad del GABA y su actuación sobre los receptores de la melatonina. Está comercializado asociado con valeriana (Tranquigorâ), indicado para el tratamiento sintomático de los estados temporales y leves de nerviosismo y dificultad ocasional para conciliar el sueño.20,21

Otras funciones de la melatonina

La melatonina regula además el desarrollo puberal, está muy relacionada con el funcionamiento del sistema inmune, el sistema cardiovascular, el control del daño oxidativo y el envejecimiento. Se han descrito efectos antiinflamatorios, antitumorales, antioxidantes y analgésicos asociados al uso de esta hormona.21

Se conoce la existencia de tejidos extrapineales no endocrinos capaces de sintetizar melatonina en los que podría actuar como mediador intracelular. Es decir, la melatonina también se produce fuera de la glándula pineal. Por tanto, cada tejido produce la cantidad de melatonina que precisa, sin depender de los niveles que circulan en sangre. Además de la glándula pineal, puede producirse melatonina en la retina, mucosa intestinal, cerebelo, hígado y riñón entre otros.3

La melatonina extrapineal, permanece dentro de los propios tejidos que la sintetizan y tiene una función protectora, actuando como agente antioxidante, esta no se libera en la sangre en una cantidad significativa, sino que actúa dentro de la propia célula que la produce, de hecho, la misma no está bajo control de los ritmos circadianos.3,9

Como antioxidante actúa de manera directa, neutralizando radicales libres procedentes del oxígeno y del nitrógeno potencialmente dañinos para las células. Debido a esta propiedad antioxidante, la melatonina puede interferir en los procesos de reabsorción ósea inhibiendo la acción del osteoclasto y en los de formación de sustancias reactivas producidas por la superóxido dismutasa. También actúa de forma indirecta estimulando enzimas antioxidantes e inhibiendo las prooxidantes.3,9

Estudios epidemiológicos han puesto de maniﬁesto un efecto oncostático en diferentes tipos de tumores, por esta razón, la melatonina puede ser un candidato para la prevención y el tratamiento de varios tipos de cáncer, como el de mama, el de próstata, el gástrico y el colorrectal.5,10

Son varios los mecanismos que contribuyen a la actividad anticancerosa de la melatonina. Entre ellos está la acción cooperativa de esta con el estrés del retículo endoplasmático (RE). Estudios previos han demostrado que el RE es responsable del plegamiento y el transporte de proteínas, de la síntesis de lípidos y del mantenimiento de la homeostasis del calcio en la célula. La combinación de este estrés con la melatonina promueve la apoptosis de las células cancerosas e inhibe el estrés del RE para atenuar los efectos secundarios y la quimiorresistencia asociados a la quimioterapia.5,9

Por otra parte, diversos estudios han demostrado que la melatonina tiene importantes propiedades oncostáticas, las cuales están basadas en mecanismos dependientes e independientes del receptor. Los receptores de melatonina MT1 y MT2 están involucrados en la inhibición de la adenil-ciclasa y el AMP cíclico, lo que conlleva a una disminución de la absorción del ácido linoleico. Esto se considera como un mecanismo antiproliferativo de la melatonina. Los mecanismos independientes del receptor, es decir, aquellos en los que la melatonina ejerce su acción sin unirse a ninguno de sus receptores, están asociados con la actividad antioxidante, la regulación de la apoptosis, el metabolismo tumoral y la inmunidad al cáncer, la inhibición de la angiogénesis y la migración, y la prevención de la alteración circadiana.3,9

La melatonina también actúa como inmunoestimulante, antagonizando los efectos inmunosupresores del cortisol y estimulando la actividad de los linfocitos. Se ha descrito una síntesis activa de melatonina en los linfocitos humanos y en la regulación de la producción de interleucina 2 (sustancia proteica esencial para la acción inmunitaria).3,10

# CONCLUSIONES

La melatonina es una hormona sintetizada y liberada por glándula pineal, en el horario de la madrugada lo que sufre variaciones con la edad, e interactúa con receptores del tipo MT1 y MT2, aunque también puede producirse en pequeñas cantidades en otros tejidos.

El conocimiento sobre la hormona y sus análogos se ha incrementado en la última década, así como su utilidad en la práctica clínica es ahora más clara; se emplean en el insomnio crónico del anciano, el síndrome de fase retrasada de sueño, síndrome de Jet Lag y trastorno por cambios de turno laboral con un excelente perfil farmacológico.

Se han descubierto numerosas propiedades de esta sustancia, que hacen pensar a los investigadores en su utilización para el tratamiento múltiples enfermedades: degenerativas, neoplásicas, inmunológicas debido a su función crítica en la regulación de varios sistemas biológicos.

# BIBLIOGRAFÍA

1-Otero Sampedro A. Efecto protector de la melatonina en el cáncer de mama: ¿Se puede considerar la luz nocturna un factor de riesgo? [tesis] Universidad de Cantabria. 2019. Disponible en: https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/16505/OteroSampedroAlba.pdf?sequence=1&isAllowed=y

2- Escamilla León-Páez P; Murillo Rojas F, Solís Vargas M. Melatonina: ¿algo más que ciclo circadiano? aspectos fisiológicos, terapéuticos. [Internet]. Rev. Med. Univ. Costa Rica. Volumen 13 (1) 2019. [citado19 junio 2021. [aprox.13p] Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/37625/38459>

3-.Pozaa J.J, Pujolb M, Ortega-Albás J.J, Romero O. Melatonina en los trastornos de sueño. [Internet]. Neurología 2020 [citado19 junio 2021: [aprox.12p] Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.08.002

4- Escames G, Acuña-Castroviejo D. Melatonina, análogos sintéticos y el ritmo sueño/vigilia. [Internet]. Rev de Neurol 2009 [citado19 junio 2021. 48: [aprox.12p] Disponible en: http://portal.unidoscontraelparkinson.com/Libreria/Tratamiento-Esp\_Eng/melatonina.214.pdf

5-Lagares López D. Revisión bibliográfica del tratamiento de pacientes con insomnio. [tesis] Universidad de Sevilla. 2020. Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/103129/1/LAGARES%20LOPEZ%20DANIEL.pdf?sequence=1>

6- Gaitán Quintero LM, Rondón Rueda P A. Eficacia de la melatonina en insomnio primario en el adulto mayor: Revisión sistemática de la literatura. [tesis de especialización en Psiquiatría] Universidad colegio mayor nuestra señora del rosario. Escuela de ciencias de la salud. Bogotá, colombia.2015.

7- García Orihuela M, Díaz López NM, Montero González T, Ruíz Salvador AK. Tratamiento del insomnio en las personas ancianas. Arch. Hosp. Univ. "Gen. Calixto García” [Internet]. 2021;9(1):123-134. Acceso: 00/mes/2020. Disponible en: http://www.revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/618

8-Martínez Hernández O, Montalván Martínez O, Betancourt Izquierdo Y. Trastorno de insomnio. Consideraciones actuales. Rev Med Electrón.[Internet].2019 Mar-Abril[citado 26junio 2021]; 41(2):[aprox.11p]. Disponible en: <http://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/169>

9- Jiménez-Genchi A, et al. Actualidades en las aplicaciones clínicas de la melatonina en trastornos del sueño. Revista Mexicana de Neurociencia Enero-Febrero, 2013; 14(1): 39-43.citado 22-11-2018. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2013/rmn131h.pdf>

10-Cid Galván N. Dianas terapéuticas de melatonina: propiedades y beneficios. [tesis] Universidad de Sevilla. 2018. Citado 7/7/21.Disponible en https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/82814/TFG%20NEREA%20CID%20DEFINITIVO.pdf?sequence=1

11-Mac Dougall C, Chambers HF. Hipnóticos y sedantes. En: S. John Mihic, Jody Mayfield, R Andron Harris. Goodman and Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapeútica. 13a ed. México: McGraw-Hill Global Education Holdings; 2018. p. 352--53.

12- Valverde Jimenez A, et al. Manejo del insomnio en el adulto. Ciencia y Salud. ENCIMED Costa Rica. Vol. 4,(6) Diciembre 2020 - Enero 2021 Citado 7-7-11. Disponible en: <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v4i6.169>

13- GarJón Parra J. Melatonina para los trastornos del sueño. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. Vol. 22(1) Ene-Mar 2014.Citado 14-6-21. Disponible en: www.bit.navarra.es @BITNavarra.es

14- Pérez Bareas R. Efectividad de las terapias alternativas en el trastorno de insomnio. [tesis] Universidad de Jaén. 2017. Citado 7/7/21. Disponible en: 6. http://tauja.ujaen.es/bitstream/10953.1/6559/1/TFG\_RITA\_PREZ\_BAREAS.pdf

15-Riutort Sánchez M. La melatonina en la enfermedad del alzheimer. [tesis] Universidad de las Illes Balears.2020. Citado 7/7/21. Disponible en: https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/154494/Riutort\_Sanchez\_Marta.pdf?sequence=1

16- Andrés Lázaro de A.M. Manejo del insomnio en el paciente anciano. Boletín de información Terapeútica Catalunya. Vol. 28 (1), 2017. Citado 7/7/21. Disponible en: <http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/boletin_informacion_terapeutica/documents/arxius/BIT_V28_n01_-cast_Manejo-del-insomio-en-el-paciente-anciano.pdf>

17- Hidalgo Vicario M.I, et al. Insomnio en la infancia y adolescencia. Pediatría Integral. Madrid. Vol. XXII (8) Dic.2018. Citado Disponible en: https://www. pediatianteintegral.es/wp-content/uploads/2018/12/pediatría-integral/XXII-8 web.pdf•# page=50

18- García Viera A. Manejo del insomnio en niños y adolescentes afectados por el Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) e intervenciones enfermeras. [tesis] Universidad de las Palmas de Gran Canaria 2019. Citado 7/7/21. Disponible en: https://accedacris.ulpgc.es/bitstream/10553/55873/2/Manejo%20del%20insomnio.pdf.

19- Pin Arboledas G, et al. Insomnio en niños y adolescentes. Documento de consenso. Anales de Pediatria. Barcelona.2017.Vol. 86(3).citado 7/7/2. Disponible en : https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1695403316302090?token=886E91B49580C33E0BFB5C33AE60852B5114CF773439BCAA5F46072E369938C2A3688FA91FBC130E506DCBD50BE346FD&originRegion=us-east-1&originCreation=20210706222358

20-Ferrández Sanz L. Eficacia y seguridad del uso de plantas medicinales en el tratamiento del insomnio y la ansiedad en humanos. [tesis] Universidad de Alicante .2020. Citado 7/7/21. Disponible en: <https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/115796/1/Eficacia_y_seguridad_del_uso_de_plantas_medicinales_en__Ferrand>

21- Gilbaja Cabrero M. Tratamientos actuales en trastornos del sueño: insomnio. evaluación de la calidad de vida de los pacientes. [tesis] Universidad Complutense .2020. Citado 7/7/21. Disponible en: http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MARINA%20GILBAJA%20CABRERO.pdf

22--Escobar Ordóñez B. Opciones de tratamiento en el insomnio en las mujeres posmenopáusicas. ? [tesis] Universidad de Complutense. 2019. Disponible en: http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/BELEN%20ESCOBAR%20ORDO%C3%91EZ.pdf