

Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2015;15(Suppl 3):e6343 doi: 10.5867/medwave.2015.6343

¿Sirve la melatonina para el jet lag?

Autores: Francisco Tortorolo[1,2], Florencia Farren[2,3], Gabriel Rada[1,3,4,5,6]

Filiación:

[1] Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Red de Salud UC-Christus, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[3] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[4] Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[5] GRADE working group

[6] The Cochrane Collaboration

E-mail: radagabriel@epistemonikos.org

Citación: Tortorolo F, Farren F, Rada G. Is melatonin useful for jet lag?. *Medwave*2015;15(Suppl 3):e6343 doi: 10.5867/medwave.2015.6343

Fecha de publicación: 21/12/2015

Resumen

El jet lag es un trastorno exógeno del sueño y el ritmo circadiano que ocurre frecuentemente en viajeros que cruzan múltiples zonas horarias en un tiempo reducido. La administración de melatonina oral, neurohormona epifisiaria relacionada con la regulación de ritmos circadianos, se ha utilizado con el fin de disminuir los síntomas que caracterizan esta condición. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, encontramos cuatro revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen 11 estudios aleatorizados. Realizamos un metanálisis y tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que la administración de melatonina oral probablemente disminuye los síntomas asociados al jet lag, y que no está claro si se asocia a efectos adversos, aunque estos serían leves.

Problema

El *jet lag* es una alteración transitoria del ciclo sueño-vigilia reportada frecuentemente en viajeros que cruzan múltiples zonas horarias en un tiempo reducido. Se caracteriza por insomnio nocturno y somnolencia diurna asociados a irritabilidad, ansiedad, náuseas, diarrea y sudoración. Este trastorno se produciría por una desincronización entre el sistema circadiano endógeno del viajero y el ciclo día-noche del destino final, lo que normalmente se regula con el paso de los días. Su severidad depende del número de zonas horarias atravesadas en un tiempo determinado y la dirección del viaje.

La administración exógena de melatonina oral, neurohormona epifisiaria normalmente secretada en la oscuridad y responsable de la regulación de ritmos circadianos, se ha utilizado con el fin de disminuir los síntomas que caracterizan esta condición. La melatonina se vende de forma libre, se considera segura y es de bajo costo.

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- La melatonina probablemente disminuye los síntomas globales del jet lag en personas que realizan viajes que atraviesan más de cinco zonas horarias.
- No está claro si el uso de melatonina se asocia a efectos adversos porque la certeza de la evidencia es muy baja, aunque de existir estos serían leves.
- La relación riesgo/beneficio y costo/beneficio son probablemente favorables a su utilización.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos cuatro revisiones sistemáticas [1],[2],[3],[4] que incluyen 11 estudios controlados aleatorizados reportados en 16 referencias [5],[6],[7],[8],[9],[10],[11],[12],[13],[14],[15],[16],[17],[18],[19],[20].</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Todos los estudios incluyeron adultos sanos. Un estudio [8] incluyó miembros de la fuerza aérea de EE.UU y otro [13] incluyó personal de vuelo. El resto incluyó pasajeros de diverso origen que aceptasen participar. Diez estudios evaluaron melatonina en vuelos al este [5],[6],[8],[9],[10],[11],[12],[16],[19],[20] y cuatro en vuelos al oeste [5],[11],[12],[13].</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Todos los estudios utilizaron melatonina. En 10 de ellos, se utilizó una dosis de 5 mg [5],[6],[8],[10],[11],[12],[13],[16],[19],[20]. En uno se utilizó una dosis de 10 mg [9]. En tres estudios se testeó melatonina de liberación lenta; en uno 300 mg [8], en uno 0,5 mg seguido de 2 mg [20] y en uno 0,5 mg [16]. En dos estudios [6],[12] la administración de melatonina comenzó antes del vuelo, en seis se administró al llegar a destino [9],[10],[11],[16],[19],[20] y en tres se utilizaron ambas estrategias [5],[8],[13].</p> <p>En todos los estudios se utilizó previo a la hora determinada para dormir (en aquellos en que se administró antes del vuelo se utilizaba a la hora local que correspondería a la hora de dormir en el país de destino). En un estudio los pacientes de ambos grupos recibieron también zolpidem [19]. Todos los estudios compararon contra placebo.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>En las revisiones sistemáticas se presentaron los siguientes desenlaces:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas globales del jet lag para vuelos al este y al oeste • Proporción de sujetos con más del 60% de síntomas de jet lag en vuelos al este. <p>Adicionalmente, algunas revisiones reportaron otros dos desenlaces y fueron analizados en conjunto con estudios que no eran de jet lag [2]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Latencia del sueño • Eficiencia del sueño <p>En cuanto a efectos adversos, sólo una revisión realizó metanálisis de los siguientes [2]: cefalea, mareos, somnolencia, náuseas. También se consideraron en conjunto con estudios de melatonina en otras situaciones distintas del jet lag. El resto de las revisiones sólo reporta efectos adversos sin presentar una medida de resumen.</p>

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de la melatonina está basada en 11 estudios aleatorizados. Diez de los 11 estudios reportaron síntomas globales del *jet lag* [5],[6],[9],[10],[11],[12],[13],[16],[19],[20]. Sin embargo, sólo cuatro los expresaron de forma que pudiesen incluirse en un metanálisis [5],[6],[9],[11]. Adicionalmente, los estudios en general reportaron efectos adversos, sin embargo, sólo tres estudios los reportaron en forma sistemática [10],[19],[20].

- La melatonina probablemente disminuye los síntomas globales del *jet lag* en personas que realizan viajes que atraviesan más de cinco zonas horarias. La certeza de la evidencia es moderada.

- No está claro si el uso de melatonina se asocia a efectos adversos (náuseas, somnolencia, mareos, cefalea) porque la certeza de la evidencia es muy baja. Sin embargo, no se reportaron efectos adversos graves en ninguno de los participantes de los estudios.

Melatonina para el jet lag				
Pacientes	Población sana que realiza viajes largos (más de 5 zonas horarias)			
Intervención	Melatonina			
Comparación	Placebo			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN melatonina	CON melatonina		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Síntomas globales de jet lag (Escala de 0 a 100)	45 puntos por 1000	27 puntos por 1000	DM -17,74 (-23,98 a -11,50)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada
	Diferencia: 18 puntos menos (Margen de error: 12 a 24 puntos menos)			
Efectos adversos	Se reportan cefalea, mareos, somnolencia, confusión, náuseas, pero no es claro que existan diferencias entre los grupos. Un estudio que utilizó zolpidem además de melatonina reportó una mayor frecuencia.			
Margen de error = Intervalo de confianza del 95%. DM: Diferencia de medias. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante). *Los riesgos SIN melatonina están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON melatonina (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). ¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por riesgo de sesgo, dado que la mayoría de los estudios no describen adecuadamente sus métodos.				

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto[†] es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto[†] es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto[†] es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto[†] es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- Esta evidencia aplica a adultos sanos que realizan viajes que atraviesan más de cinco zonas horarias.
-

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Los desenlaces incluidos en este resumen son los que los autores de este artículo consideran críticos para la toma de decisión sobre si utilizar o no melatonina para la prevención del *jet lag*.
-

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- Los estudios no reportaron efectos adversos serios, o que consistentemente fueran mayores que placebo. Dado que se trataría de una intervención segura, es probable que los beneficios superen a los riesgos.
 - Lo anterior no necesariamente se cumple si los efectos adversos son mayores, como podría ocurrir en caso de combinarse con otros hipnóticos, si se utilizan estimulantes del sistema nervioso central, si existen comorbilidades, o si se utilizan fármacos que podrían interactuar con melatonina (por ejemplo antiepilépticos, warfarina).
-

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- La mayoría de los pacientes probablemente se incline a favor de utilizar la intervención, especialmente si no tienen un riesgo mayor al promedio, en quienes puede ser necesario evaluar caso a caso en conjunto con el tratante.
 - Para algunos pacientes las consecuencias del *jet lag*, especialmente en los casos menos severos, podrían ser consideradas suficientemente leves como para no ameritar una intervención terapéutica. Es especialmente relevante discutir los beneficios y riesgos en estos casos.
-

Consideraciones de recursos

- Ésta es una intervención de relativo bajo costo y por un lapso acotado, por lo que probablemente su costo/efectividad es favorable.
 - Además, si disminuyen los síntomas del *jet lag*, es posible que disminuya la utilización de otros fármacos tendientes a aliviar los síntomas de éste.
-

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

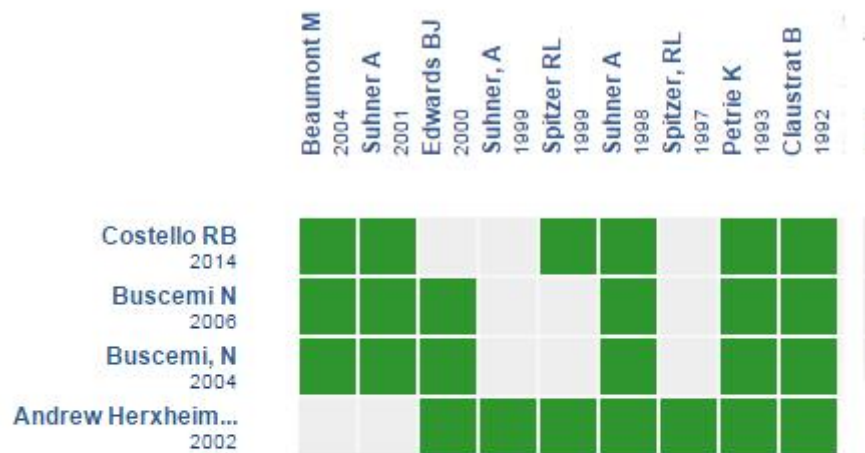
- Las conclusiones de nuestro resumen son concordantes con la mayoría de las revisiones sistemáticas identificadas.
 - Una de las revisiones sistemáticas [4] que evalúa melatonina en trastornos secundarios del sueño y restricción del sueño y que incluye algunos de los estudios primarios aquí nombrados, concluye que la melatonina no sería efectiva para estos trastornos e incluye el *jet lag* en sus conclusiones. Esta revisión evalúa latencia del sueño, eficiencia del sueño, calidad de éste, insomnio de mantención y tiempo en fase REM. Sin embargo, no estudia como desenlaces los síntomas globales.
 - Además, para cada uno de los desenlaces señalados, agrupan estudios tanto en *jet lag* como en otras situaciones (trastornos secundarios de sueño). Adicionalmente, no incluye todos los estudios aquí nombrados.
 - Las conclusiones aquí expuestas son consistentes con la recomendación de la Sociedad Americana de Medicina del Sueño [21], pues ésta señala que administrar melatonina en el momento adecuado sí estaría indicado para disminuir los síntomas del *jet lag* para vuelos que cruzan múltiples zonas horarias. Señala, además, que no se han reportado efectos adversos serios.
-

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad de que futura evidencia cambie las conclusiones de este resumen es baja debido a la certeza de la evidencia.
 - Existen tres estudios en curso o no publicados [22],[23],[24], que evalúan, entre otras intervenciones, el *jet lag* directamente [23],[24] o situaciones de insomnio transitorio, incluyendo *jet lag* [22], todos los cuales podrían aportar información relevante.
 - Sí parecería relevante comparar melatonina con otros hipnóticos u otras intervenciones distintas de placebo.
-

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Melatonina para el jet lag](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

1. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD001520. | [PubMed](#) |
2. Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, Hooton N, Tjosvold L, Hartling L, et al. Melatonin for treatment of sleep disorders. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2004 Nov;(108):1-7. | [PubMed](#) |
3. Costello RB, Lentino CV, Boyd CC, O'Connell ML, Crawford CC, et al. The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature. *Nutr J.* 2014 Nov 7;13:106. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. Efficacy and safety of

- exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ*. 2006 Feb 18;332(7538):385-93. | [PubMed](#) |
5. Arendt J, Aldhous M. Further evaluation of the treatment of jet-lag by melatonin: a double-blind crossover study. *Annual Review of Chronopharmacology*. 1988 1988;5:53-5. | [Link](#) |
 6. Arendt J, Aldhous M, English J, Marks V, Arendt JH, Marks M, et al. Some effects of jet-lag and their alleviation by melatonin. *Ergonomics*. 1987;30(9):1379-93. | [CrossRef](#) |
 7. Arendt J, Aldhous M, Marks V. Alleviation of jet lag by melatonin: preliminary results of controlled double blind trial. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 May 3;292(6529):1170. | [PubMed](#) |
 8. Beaumont M, Batéjat D, Piérard C, Van Beers P, Denis JB, Coste O, et al. Caffeine or melatonin effects on sleep and sleepiness after rapid eastward transmeridian travel. *J Appl Physiol* (1985). 2004 Jan;96(1):50-8. | [PubMed](#) |
 9. Claustrat B, Brun J, David M, Sassolas G, Chazot G. Melatonin and jet lag: confirmatory result using a simplified protocol. *Biol Psychiatry*. 1992 Oct 15;32(8):705-11. | [PubMed](#) |
 10. Edwards BJ, Atkinson G, Waterhouse J, Reilly T, Godfrey R, Budgett R. Use of melatonin in recovery from jet-lag following an eastward flight across 10 time-zones. *Ergonomics*. 2000 Oct;43(10):1501-13. | [PubMed](#) |
 11. Nickelsen T, Lang A, Bergau L. The effect of 6-, 9- and 11-hour time shifts on circadian rhythms: adaptation of sleep parameters and hormonal patterns following the intake of melatonin or placebo; 1991 | [Link](#) |
 12. Petrie K, Conaglen JV, Thompson L, Chamberlain K. Effect of melatonin on jet lag after long haul flights. *BMJ*. 1989 Mar 18;298 (6675):705-7. | [PubMed](#) |
 13. Petrie K, Dawson AG, Thompson L, Brook R. A double-blind trial of melatonin as a treatment for jet lag in international cabin crew. *Biol Psychiatry*. 1993 Apr 1;33(7):526-30. | [PubMed](#) |
 14. Skene DJ, Aldhous M, Arendt J. Melatonin, jet-lag and the sleep-wake cycle. *Sleep*. 1989 1989;88:39-41. | [Link](#) |
 15. Spitzer RL, Terman M, Malt U, Forbes S, Terman JS, Williams JBW, et al. Failure of melatonin to affect jet lag in a randomised double blind trial. *Society for Light Treatment and Biological Rhythms: SLTBR Abstracts*; 1997. | [Link](#) |
 16. Spitzer RL, Terman M, Williams JB, Terman JS, Malt UF, Singer F, Lewy AJ. Jet lag: clinical features, validation of a new syndrome-specific scale, and lack of response to melatonin in a randomized, double-blind trial. *Am J Psychiatry*. 1999 Sep;156(9):1392-6. | [PubMed](#) |
 17. Suhner A, Schlagenhaut P, Hofer I, Johnson R, Tschopp A, Steffen R. Efficacy and tolerability of melatonin and zolpidem for the alleviation of jet-lag. En: Suhner A. *Melatonin and jet-lag*. Dissertation ETH No. 12823. Zurich, Switzerland: Swiss Federal Institute of Technology; 1988:85-103
 18. Suhner A, Schlagenhaut P, Hofer I, Johnson R, Tschopp A, Steffen R. Efficacy and tolerability of melatonin and zolpidem for the alleviation of jet-lag. 6th Conference of the International Society of Travel Medicine, Montreal, Canada; 1999.
 19. Suhner A, Schlagenhaut P, Höfer I, Johnson R, Tschopp A, Steffen R. Effectiveness and tolerability of melatonin and zolpidem for the alleviation of jet lag. *Aviat Space Environ Med*. 2001 Jul;72(7):638-46. | [PubMed](#) |
 20. Suhner A, Schlagenhaut P, Johnson R, Tschopp A, Steffen R. Comparative study to determine the optimal melatonin dosage form for the alleviation of jet lag. *Chronobiol Int*. 1998 Nov;15(6):655-66. | [PubMed](#) |
 21. Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, Friedman L, Aurora RN, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep*. 2007 Nov;30(11):1445-59. | [PubMed](#) |
 22. Brigham, Women's H. Melatonin Treatment for Induced Transient Insomnia. 2009 September 2009. *Clinicaltrials.gov* [on line]. | [Link](#) |
 23. Development EKSNIoCHaH. Effects of Hydrocortisone, Melatonin, and Placebo on Jet Lag; 2004. *Clinicaltrials.gov* [on line]. | [Link](#) |
 24. Non-Light NHLABIEoCLa. Treatments for Jet Lag and Sleep Disorders; 2006. *Clinicaltrials.gov* [on line]. | [Link](#) |

Correspondencia a:

[1] Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.