

Revisión de seguridad de melatonina: Reporte de casos individuales de exposición recibidos por el Centro de Información Toxicológica de la Pontificia Universidad Católica de Chile (CITUC) y sospechas de reacciones adversas notificadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia, durante los años 2019 a 2022.

Autoras: QF. María Francisca Aldunate¹, QF. María Vega Vega¹, EU. Marli Bettini Silva², QF. Lorena Silva Silva².
Revisoras: QF. Daniela Leyton Ulloa¹, QF. Carmen Gloria Lobos¹, Gabriela Diez Sapiains¹.

¹ Instituto de Salud Pública de Chile

² Centro Toxicológico de la Pontificia Universidad Católica (CITUC)

a. Fisiología de la melatonina y sus vías de regulación

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es una neurohormona endógena producida principalmente en la glándula pineal, aunque también se sintetiza en otros órganos, tales como la retina, la glándula harderiana (complementaria del lacrimal), la médula ósea, la piel, las células del tracto gastrointestinal productoras de serotonina, el cerebelo y el sistema inmunitario¹. Para su síntesis, las células de la glándula pineal transforman el triptófano de la sangre en serotonina, la cual, a través de procesos de hidroxilación, descarboxilación y metilación, da lugar a la melatonina² (Figura 1).

La luz es el principal factor que regula la secreción de melatonina. La síntesis y secreción de melatonina endógena está controlada por enzimas secretadas por el hipotálamo que se activan con la oscuridad y se deprimen con la luz ambiental. El efecto sincro-

nizador con la luz empieza en el estadio fetal, por la oscilación en los niveles de la melatonina materna. El efecto de la luz depende de la hora del día en la que se haga la exposición, de su intensidad, de la duración y también de la longitud de onda. El espectro de luz es especialmente importante, pues las células ganglionares de la retina contienen melanopsina, la cual es un fotorreceptor sensible a la luz azul. La melanopsina es fundamental para el correcto funcionamiento del ritmo circadiano².

La principal función de la melatonina es la regulación de los ritmos circadianos a través de su sincronización con los estímulos ambientales, pero también participa en diversos procesos fisiológicos, como la regulación de la función visual, de la temperatura, el desarrollo sexual y del ciclo reproductor, así como en el metabolismo de la glucosa, y en la protección celular, actuando como un potente antioxidante, agente oncostático e inmunoestimulante^{2,3}.

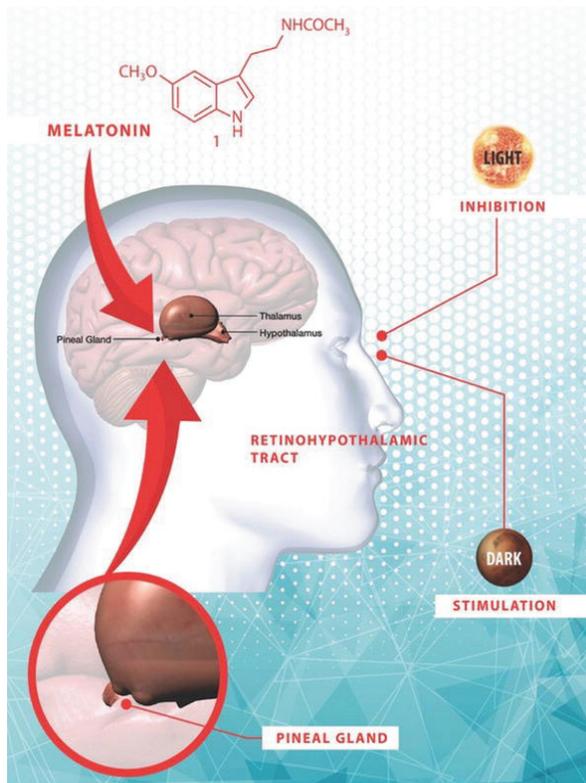


Figura 1.

Regulación de la secreción de la melatonina endógena.
(Fuente: <https://www.intechopen.com/chapters/71292>)

b. Farmacología de la melatonina y su regulación sanitaria a nivel internacional

La melatonina actúa uniéndose a los receptores MT1, MT2 y MT3, lo que puede contribuir a las propiedades promotoras del sueño, porque MT1 y MT2 regulan los ritmos circadianos y el sueño, no obstante, la función de cada uno de estos receptores no está bien definida. No está claro cómo la melatonina induce exactamente el sueño, pero probablemente no sea a través de un efecto hipnótico directo^{1,2}.

La melatonina pertenece al grupo farmacoterapéutico de hipnóticos y sedantes, agonistas de los receptores de la melatonina, es fácilmente sintetizable y se

administra por vía oral, lo que ha propiciado el interés para usarla en el tratamiento de una de las patologías humanas más prevalentes, el insomnio^{2,4}.

La regulación sanitaria de melatonina a nivel internacional tiene algunas particularidades. Mientras el uso de otras hormonas requiere prescripción médica, en EE.UU. se considera un suplemento dietético. No obstante, en Australia y Reino Unido, al igual que en nuestro país, se considera un fármaco que requiere prescripción médica. En Europa su autorización de comercialización varía según el país, entre suplemento dietético y medicamento bajo prescripción médica. Su indicación principal es el tratamiento a corto plazo del insomnio primario caracterizado por un sueño de mala calidad en pacientes mayores de 55 años. En EE.UU., a pesar de su venta libre, se advierte no utilizarlo durante el embarazo y lactancia, y consultar a un especialista antes de utilizarlo en niños⁵⁻⁷.

c. Registros sanitarios de melatonina en Chile

En Chile, actualmente, existen 18 registros sanitarios vigentes que contienen melatonina como principio activo, todos con condición de venta bajo receta médica. Es necesario mencionar que, hasta la fecha, ninguno de estos productos farmacéuticos se encuentra aprobado para uso en población pediátrica, considerando que aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de melatonina en niños de 0 a 18 años⁸.

En la siguiente tabla se listan los productos que actualmente cuentan con registro sanitario aprobado por el ISP. La melatonina se ha autorizado con la indicación de regulador del ciclo sueño-vigilia para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario (dificultad persistente para conciliar el sueño o para permanecer dormido o por mala calidad del sueño) en pacientes mayores de 55 años⁸.

Tabla 1.*Productos farmacéuticos que contienen melatonina con registro sanitario vigente.*

Nº Registro	Producto Farmacéutico	Titular	Condición de Venta
F-23523/17	MELATONINA CÁPSULAS 3 mg	Arama Natural Products Distribuidora Ltda.	Receta Médica
F-23544/17	CIRCALIFE CÁPSULAS 3 mg		
F-25907/21	CIRCALIFE SOLUCION PARA GOTAS ORALES 3 mg/mL		
F-8743/21	MELATONINA CÁPSULAS 3 mg	Chemopharma S.A.	
F-7705/21	MELATONINA COMPRIMIDOS 3 mg	Compañía De Nutrición General S.A.	
F-11438/21	MELATONINA COMPRIMIDOS 3 mg	Eurofarma Chile S.A.	
F-25847/20	MELATONINA COMPRIMIDOS 3 mg		
F-24846/19	MELATONINA COMPRIMIDOS 3 mg	Farmacéutica Esan Ltda.	
F-11415/21	NERATOL CÁPSULAS 3 mg	Flavia Woloszyn Y Cia. Ltda. (Green Medical Laboratorios)	
F-8991/21	MELATONINA CÁPSULAS 3 mg	Instituto Sanitas S.A.	
F-17679/19	VIGISOM COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 2 mg	Laboratorio Biopas S.A.	
F-25415/20	VIGISOM COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 2 mg		
F-24825/19	MELATONINA CÁPSULAS 3 mg	Laboratorio Hospifarma Chile Ltda.	
F-26109/21	MELATONINA CÁPSULAS 3 mg		
F-25890/20	MELATONINA CÁPSULAS 3 mg	Mdc Health S.P.A.	
F-10604/21	MELATONINA CÁPSULAS 3 mg	Mintlab Co. S.A.	
F-26748/22	MELATONINA CÁPSULAS 3 mg	Sociedad Farmacéutica Tervis Pharma Ltda.	
F-27110/22	MELATONINA COMPRIMIDOS 3 mg	BPH S.A.	

d. Importaciones de uso personal, datos de venta

El Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano del año 2010, establece que es posible realizar la importación de medicamentos con o sin registro sanitario en Chile, para uso personal, previa autorización del Instituto de Salud Pública y siempre que estén prescritos por un profesional habilitado, que deje constancia de la necesidad y duración del tratamiento⁹.

De esta manera, el ISP cuenta con el Sistema Electrónico de Importación Provisional y Clasificación de Mercancías (SIPRO) para realizar las solicitudes para la importación de productos Farmacéuticos, Cosméticos y Dispositivos Médicos para uso individual, en línea. Teniendo como antecedente que durante el 2018 uno de los medicamentos que más frecuentemente se importaba era melatonina¹⁰, se realizó una revisión de estas solicitudes en el periodo 2019 a 2022 para conocer su comportamiento en dicho periodo.

En la figura 2 se observa que durante el año 2020 las importaciones por uso personal de melatonina crecieron tres veces, en comparación con el año pre-

cedente, llegando a su máximo el año 2021, con 390 solicitudes. Algunos factores que podrían haber contribuido a este aumento son: la exención del arancel de este tipo de importación, comunicado a finales del año 2019, por el ISP, además del inicio de la pandemia por COVID-19.

e. Reporte de casos individuales de exposición a melatonina, recibidos por el Centro de Información Toxicológica de la Pontificia Universidad Católica (CITUC), durante los años 2019 a 2022.

El Centro de Información Toxicológica y de Medicamentos de la Pontificia Universidad Católica de Chile (CITUC), es el principal centro de información toxicológica y de medicamentos en el país. Este Centro brinda asesoramiento telefónico al público general, a los profesionales sanitarios y a los primeros respondedores de emergencias, acerca de la prevención, diagnóstico y tratamiento de intoxicaciones, además de recopilar información de gran valor sobre la toxicidad de productos químicos y medicamentos, la aparición de brotes epidémicos

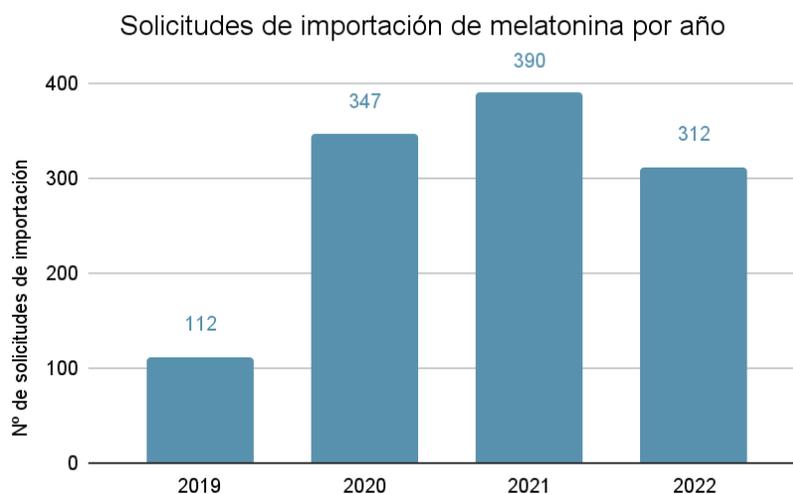


Figura 2.

Solicitudes de importación por uso personal de melatonina entre los años 2019 al 2021.

de intoxicaciones, prevalencia de algunos tipos de intoxicaciones y su distribución por zonas geográficas, por sexo, edad, etc., que pueden ser de gran utilidad para estudios epidemiológicos y en la toma de decisiones de política sanitaria y de consumo. Cada año, CITUC recibe más de 30.000 casos anuales de exposiciones a sustancias peligrosas e intoxicaciones, registrando y atendiendo más de cuarenta mil consultas telefónicas anuales.

Dentro del ámbito de exposición a medicamentos, con el propósito de conocer casos de exposición y potenciales intoxicaciones informadas con el uso de melatonina, se realizó una extracción de datos desde el sistema de registro de Llamados CITUC SRL®; se incluyeron en esta búsqueda todos los casos correspondientes a ingestiones humanas de melatonina ocurridas entre los años 2019 y 2022, excluyendo vías de exposición distintas a la ingestión, así como solicitudes de información, incidentes y exposiciones no humanas. Para el análisis se escogieron las siguientes variables: distribución de Llamados por años y región, circunstancia de la exposición, localización del interlocutor que realiza el llamado, categoría del interlocutor, edad, sexo del individuo expuesto y sintomatología.

Entre el 01 de enero del 2019 y el 31 de diciembre del 2022, la central de emergencias toxicológicas del CITUC recibió 927 casos individuales de ingestión de melatonina, ya sea sola o en combinación con otros agentes y el número anual de casos aumentó en un 230%, pasando de 147 casos el año 2019 a 338 casos el año 2022. El mayor incremento anual (152,5%) se presentó entre los años 2020 y 2021. (Figura 3)

En relación a la distribución de las llamadas por la localización del interlocutor, se observa que la mayoría provienen de instalaciones médicas (64,8%), es decir, centros asistenciales, tanto de atención primaria como de aquellos centros que realizan actividades de alta complejidad, correspondientes al nivel terciario en salud, públicos o privados, de todo el país (Tablas 2 y 3). En cuanto al tipo de interlocutor que realiza la llamada, un 67,5% corresponde a personal de salud (médicos, enfermeros u otros profesionales), seguido por un familiar de la víctima o paciente, con un 31,1% (Tabla 2).

Con respecto a la región geográfica, es posible señalar que el 55,4% de las llamadas provienen de la Región Metropolitana, seguida por la Región de Valparaíso con un 9,2% y la Región del Biobío con un

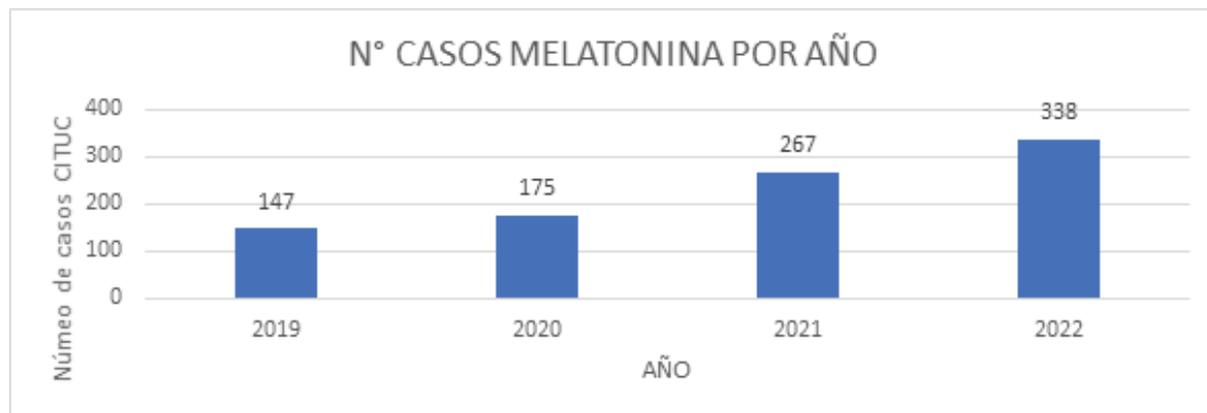


Figura 3:

Número de casos de melatonina anual reportados en CITUC.

Tabla 2.

Caracterización del interlocutor y lugar desde donde se realiza el llamado. N=927.

Localización interlocutor	CATEGORÍA INTERLOCUTOR					Total	Porcentaje (%)
	Familiar	Otro	Personal de Salud no Médico	Profesional de Salud - Médico	Víctima/paciente		
Hogar y sus alrededores	285	4	0	16	8	313	33,8
Instalaciones Médicas	3	0	57	540	1	601	64,8
Otra instalación médica	0	0	5	7	0	12	1,3
Otra localización	0	0	0	1	0	1	0,1
TOTAL	288	4	62	564	9	927	100,0
Porcentaje (%)	31,1	0,4	6,7	60,8	1,0	100,0	

Tabla 3.

Distribución de llamados por región. N=927.

REGIÓN	Nº CASOS	Porcentaje (%)
Región Metropolitana	513	55,4
Región de Valparaíso	85	9,2
Región del Biobío	57	6,1
Región del Libertador General Bernardo O'Higgins	48	5,2
Región del Maule	45	4,8
Región de la Araucanía	36	3,9
Región de los Lagos	35	3,8
Región de Antofagasta	23	2,5
Región de Coquimbo	21	2,3
Región de los Ríos	13	1,4
Región de Tarapacá	12	1,3
Región de Arica y Parinacota	12	1,3
Región de Atacama	12	1,3
Desconocida	5	0,5
Región de Aysén del General Carlos Ibáñez del Campo	5	0,5
Región de Magallanes y Antártica Chilena	3	0,3
Región de Ñuble	2	0,2
TOTAL	927	100,0

6,1%, lo que coincide con las zonas de mayor densidad poblacional del territorio nacional. (Tabla 3)

En cuanto a las características demográficas, un total de 354 ingestiones de melatonina corresponde a adolescentes (edades ≥ 12 a < 18 años), 337 a niños (edades entre 0 a < 12 años), y 220 a adultos (edad ≥ 18 a < 65 años), lo que representa un 38,2%, 36,6% y 23,7% de todas las ingestiones de melatonina reportadas durante el mismo período de estudio, respectivamente. Con respecto a la distribución por sexo, las mujeres estuvieron involucradas en el 69,9% de los casos individuales reportados (648 casos) y los hombres en un 30% de los reportes (278 casos). (Tabla 4)

Al analizar el grupo etario de pacientes pediátricos (lactante, preescolar y escolar) se observó que un 52,2% de los casos fueron hombres, versus el 47,8% correspondiente a mujeres; y para los adolescentes, el 14,4% de los casos involucraron hombres (51 casos) frente al 85,3% que fueron mujeres (302 casos). Un caso se reportó como sexo desconocido (0,3%). (Tabla 4)

Los casos fueron clasificados en grupos que representaban diferentes circunstancias relacionadas con la ingesta de melatonina. Así, del total de casos, un 60,8% fueron ingestas con intencionalidad suicida, un 32,7% accidentales, un 0,6% se reportó como mal uso, y los errores terapéuticos representaron un 5,4% de los casos, los cuales ocurrieron principalmente en niños menores de 12 años. (Tabla 5)

Si se analiza en detalle el grupo de pacientes pediátricos, se observa que un 83,9% de las ingestas de melatonina fueron accidentales, en contraposición a las ingestas entre adolescentes y adultos, en las que predomina la ingesta con intencionalidad suicida, con 94,6% y 94,1%, respectivamente.

Cuando se desglosa la información por sintomatología presentada, los datos muestran que un 45,4% (421 casos) de las personas afectadas fueron asintomáticas, mientras que el 54,6% (506 casos) presentaron síntomas al momento de la consulta al Centro Toxicológico. La mayoría de los casos sintomáticos involucró efectos a nivel del Sistema Nervioso Central (somnolencia/letargia), Gastroin-

Tabla 4.

Distribución de casos por grupo etario y sexo. N=927.

GRUPO ETARIO	SEXO /PORCENTAJE (%)				Total	Porcentaje (%)
	Desconocido	F	M			
Adolescente	1	302	51	354	38,2	
Adulto	0	173	47	220	23,7	
Adulto Mayor	0	10	2	12	1,3	
Desconocida	0	2	2	4	0,4	
Escolar	0	33	33	66	7,1	
Lactante	0	22	17	39	4,2	
Pre-Escolar	0	106	126	232	25,0	
TOTAL	1	648	278	927	100,0	
Porcentaje (%)	0,1	69,9	30,0	100,0	10,8	

testinal (náuseas, vómitos y dolor abdominal) y Cardiovascular (taquicardia) (Tabla 6). No obstante, es necesario señalar que estos síntomas no pueden ser atribuidos únicamente a la ingesta de melatonina, ya

que al menos un tercio de los pacientes presentó una co-ingesta con uno o más productos farmacéuticos (67,3%; 624 casos), entre los que destacan psicofármacos, principalmente.

Tabla 5:

Distribución de casos por grupo etario y circunstancia de la exposición. N=927.

GRUPO ETARIO	CIRCUNSTANCIA DE EXPOSICIÓN N° de casos/Porcentaje (%)										TOTAL	Porcentaje (%)
	Accidental	%	Desc.	%	Error Terapéutico	%	Mal uso	%	Suicida	%		
Adolescente	11	3,6	1	100	5	10,0	0	0,0	335	59,4	354	38,2
Adulto	8	2,6	0	0,0	5	10,0	0	0,0	207	36,7	220	23,7
Adulto Mayor	0	0,0	0	0,0	3	6,0	3	50,0	6	1,1	12	1,3
Desconocida	1	0,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	0,5	4	0,4
Escolar	39	12,9	0	0,0	10	20,0	3	50,0	13	2,3	66	7,1
Lactante	33	10,9	0	0,0	6	12,0	0	0,0	0	0,0	39	4,2
Pre-Escolar	211	69,6	0	0,0	21	42,0	0	0,0	0	0,0	232	25,0
TOTAL	303	100	1	100	50	100	6	100	564	100,0	927	100,0
Porcentaje (%)	32,7		0,1		5,4		0,6		60,8		100	

Tabla 6:

Signos y síntomas de mayor incidencia presentados en las personas que ingirieron melatonina.

SIGNOS Y SÍNTOMAS UNITARIOS	N° SÍNTOMA
Somnolencia/ letargia	339
Taquicardia sinusal	52
Dolor abdominal	26
Vómitos	24
Náuseas	18
Sopor	15
Taquicardia supraventricular	13
Hipertensión	12
Labilidad emocional	12
Mareos/vértigo	12
Hipotensión	10
Temblor	10
Cefalea	9
Midriasis	8

f. Reporte de casos de sospechas de reacciones adversas asociadas a melatonina

Con el fin de caracterizar los reportes de sospechas de reacciones adversas (RAM) asociadas a melatonina, se realizó una búsqueda en la base de datos mundial de farmacovigilancia, Vigibase®, entre los años 2019 y 2022¹¹, consultando por el principio activo melatonin (active ingredient) dando como resultado, 1.971 casos reportados a nivel mundial. El 35,1% de los casos fueron clasificados como serios, mientras que el 63,5% como no serios. La seriedad del 1,4% restante fue desconocida. Entre los casos serios, destacan 68 casos de muerte, los cuales están relacionados, principalmente, por suicidio consumado, toxicidad por varios agentes, y uso de medicamento fuera de indicación. Sólo 2 casos tenían únicamente melatonina como medicamento sospechoso, mientras que el resto correspondía a notificaciones con más de un medicamento sospechoso. Cabe señalar que la mayoría de estos casos no tenían información de edad, y corresponden en un 47,0% a mujeres y un 39,7% a hombres (porcentaje restante, sexo desconocido).

Al analizar la información por sexo y edad de los pacientes, se observa que el 54,1% de los reportes corresponden a mujeres, versus el 38,2% de sexo masculino. Un 7,8% no declaró este dato. En cuanto a la edad, el 11,0% de los casos se presentaron en niños y el 8,5% en adolescentes, mientras que la mayoría se distribuyen en los grupos etarios adulto y adulto mayor, con un 30,6% y un 23,4%, respectivamente. Es necesario destacar que un 26% de los casos no señalaban edad.

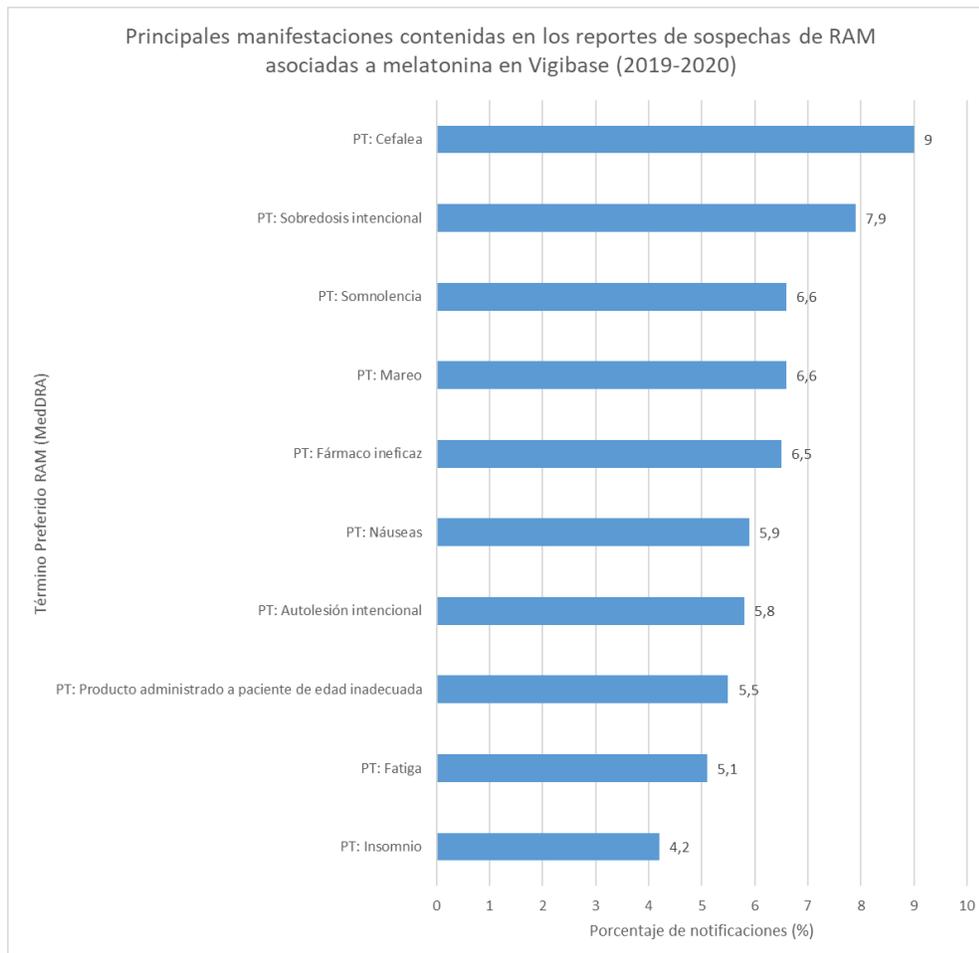


Figura 4. Principales manifestaciones reportadas en las sospechas de RAM de Vigibase.

En relación a las manifestaciones reportadas, las más frecuentes fueron: cefalea, sobredosis intencional, somnolencia, mareo, fármaco ineficaz, náuseas, autolesión intencional, producto administrado a paciente de edad inadecuada, fatiga e insomnio (Figura 4).

A nivel nacional, se realizó la búsqueda de las notificaciones de RAM asociadas al principio activo melatonina en la base de datos del Subdepartamento Farmacovigilancia (SDFV), en el periodo comprendido entre los años 2019 y 2022, encontrando 23 notificaciones.

Del total de casos reportados, el 60,8% son de carácter serio, la gran mayoría relacionada con taquicardia y somnolencia asociadas a sobredosis intencionada con otros fármacos. En los casos no serios (39,1%), se repiten los síntomas: náuseas, somnolencia y dolor de cabeza. La distribución demográfica de estas notificaciones se puede observar en la Tabla 7. Se observa una concentración de los reportes en torno al grupo etario de adolescentes, siendo todas las pacientes afectadas de sexo femenino.

Adicionalmente, el SDFV cuenta con información que ha sido obtenida mediante reportes de eventos adversos, entre los que destacan 22 casos de intento de suicidio y/o sobredosis intencionada asociada a melatonina en combinación con otros medicamentos, a excepción de 4 casos; entre estos últimos, 3 son de carácter serio, y uno no serio.

Es importante mencionar que esta información tiene los sesgos propios del proceso de validación y mejoramiento continuo de la base de datos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. También es

necesario considerar que las sospechas de RAM reportadas no dan cuenta necesariamente del número de RAM experimentadas por la población, teniendo en cuenta que el método de notificación espontánea tiene implícito el fenómeno de subnotificación. Por consiguiente, puede haber casos de sospechas de reacciones adversas asociadas a melatonina que no hayan sido notificadas a este Subdepartamento. Asimismo, debe considerarse que la cantidad de notificaciones que se recibe de un medicamento dependerá, entre otros factores, de la frecuencia con la que éste se utilice en la población y el tipo de vigilancia que se le esté aplicando, por lo tanto, en base a estos datos no es posible realizar comparaciones entre medicamentos.

g. Comentarios finales

A través de distintas vías de notificación, la sobredosificación intencionada e intento de suicidio ha sido el evento adverso más frecuentemente asociado al uso de melatonina, no obstante, en la mayoría de los casos serios, su ingesta está asociada a otros medicamentos, particularmente psicofármacos.

A pesar de que la melatonina es un medicamento de amplio margen terapéutico, es necesario reforzar que su uso debe realizarse respetando la indicación aprobada y no utilizarlo en niños, salvo que el médico tratante así lo estime, ya que algunos estudios han mostrado beneficios de uso en pacientes con trastornos del espectro autista o niños con síndrome de déficit atencional con hiperactividad^{12,13}.

Tabla 7.

Distribución de las notificaciones de sospechas de RAM de acuerdo a sexo y edad. n=23.

Grupo etario/Sexo	Adolescente		Adulto		Adulto Mayor		Desconocido		Total
	F	M	F	M	F	M	F	M	
Nº sospechas de RAM	11	0	5	2	1	3	0	1	23

Debido al aumento observado en las importaciones de uso personal para melatonina, es necesario recordar a la población que este mecanismo de adquisición de medicamentos requiere de una receta médica para su autorización, por lo que el producto importado debe estar indicado y supervisado por un profesional de la salud. A pesar de que en otros países la melatonina es considerada un suplemento alimenticio, disponiendo, incluso, de presentaciones atractivas para niños, como, por ejemplo, las “gomitas”, su uso en esta población debe estar indicado por un pediatra. Así también, se ha observado el comercio de este tipo de productos a través de internet, no obstante, en nuestro país, la melatonina se considera un medicamento, por lo que debe adquirirse únicamente en los lugares autorizados, como lo son las farmacias.

Por último, se recuerda que, para notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociado a este u otro medicamento, el Instituto de Salud Pública cuenta con el Sistema de Vigilancia Integrado, al cual puede acceder mediante el siguiente enlace: <https://svi.ispch.gob.cl/isp/index>. Adicionalmente, para cualquier duda o emergencia toxicológica por la ingesta de melatonina u otro medicamento, puede comunicarse al CITUC, a través de su central telefónica 24/7 +56 2 2 635 3800.

REFERENCIAS

1. Melatonin. En: IBM Micromedex®; 2023. [Disponible en: www.micromedexsolutions.com].
2. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O. Melatonina en los trastornos de sueño. [Internet]. Neurología: 2022; 37(7):575-585. DOI: 10.1016/j.nrl.2018.08.002
3. Tsotinis A, Papanastasiou I. Synthetic Melatonin Receptor Agonists and Antagonists [Internet]. Melatonin - The Hormone of Darkness and its Therapeutic Potential and Perspectives. IntechOpen: 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.91424>
4. Chávez Mervin, Nava Manuel, Palmar Jim, Martínez María Sofía, Graterol Rivas Modesto, Contreras Julio et al. En búsqueda del hipnótico ideal: tratamiento farmacológico del insomnio. [Internet]. AVFT: 2017; 36(1): 10-21. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642017000100002&lng=es.
5. Garjón J. Melatonina para los trastornos del sueño. BIT 2014; 2(1):1-12.
6. Drugs.com. Melatonin. [Actualización 02/06/2023][Consultado: 25/07/2023] Disponible en: <https://www.drugs.com/melatonin.html>
7. NHS. About Melatonin. [Actualización 13/02/2023][Consultado: 25/07/2023] Disponible en: <https://www.nhs.uk/medicines/melatonin/about-melatonin/>
8. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA: “melatonina”. (Consultada 25/07/2023).
9. MINSAL. Decreto 50 Modifica Decreto Nº 3, DE 2010, del Ministerio de Salud, que Aprueba Reglamento Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de uso humano. 2019. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1140248&idParte=10081870&idVersion=2019-12-20>
10. ISP. Directora del ISP explicó sistema de importación de medicamentos. [Publicado: 15/11/2019] [Consultado: 25/07/2023]. Disponible en: <https://www.ispch.gob.cl/noticia/directora-del-isp-explico-sistema-de-importacion-de-medicamentos/#:~:text=En%20el%20marco%20de%20la,salud%20para%20ingresar%20a%20a>
11. VigiBase®, Individual Case Safety Reports (ICSR) database, World Health Organization, International Drug Monitoring Programme, consultado 9 de agosto 2023.
12. MINSAL. Guía de Práctica Clínica de Detección y Diagnóstico Oportuno de los Trastornos del Espectro Autista (TEA). 2011. Disponible en: <https://www.senadis.gob.cl/download/i/238/documento>:
13. Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, Biran V, Braam W, Cortese S, et al. Current role of melatonin in pediatric neurology: Clinical recommendations. [internet]European Journal of Paediatric Neurology. 2015; 19(2): 122-133. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.12.007>.