

MELATONINA: REVISIÓN DE ASPECTOS GENERALES Y POSIBLES USOS EN PSIQUIATRÍA.

Drs.: Luis Risco, Pablo Arancibia*, Fernando Lolas*, Francisco Gil**, Jaime Solís**, Francisco Riedemann**.*

** Clínica Psiquiátrica Universitaria.*

*** Internos de Medicina, Fac. de Medicina Div. Cs. Med. Norte U. de Chile.*

RESUMEN

Se revisan aspectos generales de la fisiología de la Melatonina (MT), enfocados sobre los usos clínicos que se discuten en la actualidad. MT se ha indicado en varios trastornos: jet-lag, insomnio por retraso de fase, trastorno afectivo estacional y otros, la mayoría de ellos relacionados posiblemente con desórdenes cronobiológicos. El uso menos controversial parece ser para el insomnio propio de la edad avanzada.

ABSTRACT

General aspects of Melatonin physiology are revised, focusing on the clinical uses actually discussed. Melatonin has been used to treat many disorders: jet-lag, delayed-sleep-phase syndrome, seasonal affective disorder, as well as others. The majority of these problems are probably related to chronobiological disorders. Treatment for insomnia in the elderly seems to be the least controversial use of Melatonin.

I. INTRODUCCION

La glándula pineal o epífisis es una estructura impar ubicada en el centro del encéfalo. Ha llamado la atención a los investigadores desde antiguo tanto en las culturas orientales como en las de occidente. Para algunos autores del pasado correspondía a un sitio para la expresión del alma; otros la consi-

deraron como una estructura capaz de vincular los hemisferios derecho e izquierdo del cerebro; en algunas épocas se le mencionó como un sitio donde se asentaba gran parte de la patología mental. Pero así como se le atribuyeron variadas e importantes funciones, cayó por largos años en descrédito y las referencias a ella cambiaron hacia verla como un órgano vestigial carente de traducción fisiológica para el hombre. Para la medicina oriental la pineal fue señalada como asiento de la segunda "chakra" o punto vital. Lo cierto es que actualmente es sabido que la pineal es responsable de la producción de casi el 90 % de la MT circulante, sustancia que por sus peculiares características ha sido objeto de estudios y controversias en el último tiempo. Por su fácil obtención desde la cáscara de los granos de café y de otros vegetales ha sido ampliamente comercializada como sustancia natural. Es así como la Food and Drugs Administration (FDA) aprobó su uso como sustancia natural y no como medicamento, situación semejante a la que ocurre en nuestro país. Sin embargo, MT en realidad posee las características de una hormona: es producida en un sitio y actúa en otro a través del torrente sanguíneo. Mas aún, MT se ha considerado como un cronobiótico, es decir, una sustancia que es capaz de sincronizar los ritmos funcionales de cientos de miles de células del organismo haciendo las veces de "reloj" y también de "calendario biológico".

II. SINTESIS Y DISTRIBUCION

La pineal es una glándula central, pequeña, impar, que se origina por invaginación del diencéfalo en relación con el tercer ventrículo; pesa entre 100 a 150 mg y en ella se pueden distinguir 2 tipos de células: las células neurogliales, y los pinealocitos,

que contienen la cadena enzimática para la producción de melatonina.

La síntesis de Melatonina se inicia a partir del triptófano⁽¹⁾. La Melatonina (MT) corresponde a una molécula simple, la Metoxi-N-acetil-triptamina, derivada de Serotonina, un neurotransmisor ampliamente distribuido en el cerebro. Se le encuentra en el plasma unida a albúmina; es altamente liposoluble, por lo que atraviesa con facilidad las membranas, en especial la barrera hematoencefálica. No actúa solo en el SNC, sino que cada célula del organismo es un potencial target de esta sustancia. Es metabolizada en el hígado mediante hidroxilación a 6-hidroxi-melatonina, y luego conjugada con ácido glucoucrónico y ácido sulfúrico, siendo eliminada finalmente por vía renal como 6-sulfato-melatonina, cuyos niveles en orina son bastantes cercanos a los niveles plasmáticos⁽²⁾, por lo que este metabolito es usado en clínica como indicador de su síntesis.

La MT actúa sobre dos tipos de receptores: ML1 (alta afinidad) y ML2 (baja afinidad). A su vez los receptores tipo ML1 se subdividen en ML1A y ML1B. El tipo ML1 está relacionado probablemente con la regulación de la función retinal, ritmos circadianos y reproducción. ML1A se localiza en la pars tuberalis de la hipófisis y núcleo supraquiasmático, y ML1B en retina. En cuanto a los receptores del tipo ML2 su distribución aún no ha sido determinada.

La producción de MT es influenciada significativamente por la luz ambiental⁽³⁾, por una vía distinta del tracto óptico, el tracto retino-hipotalámico, que parte desde retina, llega a núcleos supraquiasmáticos de hipotálamo, hace sinapsis en la cadena de ganglios cervicales superiores, y desde ahí alcanza la glándula pineal. La secreción de MT presenta un ritmo circadiano originado en el núcleo supraquiasmático, desde donde fibras simpáticas estimularían la producción de MT actuando principalmente sobre la enzima N-acetil-transferasa en la glándula pineal. La luz que cae sobre la retina inhibe tales fibras

simpáticas. Por el contrario, al no estar presente la luz, como ocurre por ejemplo durante la noche, la glándula pineal sería estimulada por dichas fibras simpáticas, aumentando por ende la síntesis y actividad de la N-acetil-transferasa y la subsecuente producción de MT. Así, en condiciones normales se pueden distinguir dos fases de secreción:

FASE NOCTURNA: en que después del anochecer se produce el peak de secreción de MT, manteniéndose niveles sericos de ésta comparativamente altos en relación a la concentración observada durante el día.

FASE DIURNA: en que los niveles de la hormona son mínimos. Se ha demostrado que la luz tiene dos efectos sobre la concentración plasmática de MT: los ciclos día-noche de luz modifican el ritmo de secreción.

Pulsos breves de luz de duración e intensidad suficientes pueden suprimir abruptamente la producción de MT. En sujetos normales la exposición a la luz inhibe en forma dosis dependiente la secreción de MT. Existe una supresión de la producción con 200-400 lux, lográndose una máxima inhibición al exponerse a 600 lux por una hora.

En suma, los niveles de MT son mínimos durante el día y aumentan durante la noche, con la ausencia de luz. Hay un peak en los niveles, con forma de meseta, entre las 2 y las 6 AM, meseta que se alarga durante los meses de invierno y que se acorta en el verano, en los meses en que es más largo el fotoperíodo (cantidad de horas de luz del día).

Existen otros múltiples factores que influyen en la producción de MT, los cuales pueden dificultar, si no son controlados, el análisis de datos. Estos son: sexo, edad⁽⁴⁾, peso, estatura, período menstrual⁽⁵⁾, fármacos, variaciones interindividuales en las tasas de secreción, y estación del año⁽⁶⁾.

Según la vía de administración de MT, se ha observado que por :

- a) **Vía endovenosa**, la MT rápidamente es distribuida y eliminada. Así, su vida media en sangre es de 0.5 a 5.6 minutos⁽⁷⁾.
- b) **Vía oral**, la biodisponibilidad varía ampliamente según la dosis administrada. Así, con la administración de 80 mg. en sujetos normales se comprueba la existencia de un peak a los 60-150 minutos en las concentraciones plasmáticas, que es 350 a 10.000 veces mayor que lo normal, lo que se mantiene por 90 minutos⁽³⁾. Con dosis de 1-5 mg. se obtienen concentraciones plasmáticas 10 a 100 veces mayores que la normal una hora después de la administración, seguidas de un descenso lento de la concentración hasta alcanzar los niveles normales en aproximadamente 4 a 8 horas⁽⁸⁾.

III. CRONOBIOLOGIA

Sueño y ciclos sueño-vigilia: Como se ha señalado, el ritmo circadiano de liberación de MT está sincronizado con las horas habituales de sueño. Por cierto, desde las primeras descripciones del uso de MT se describió un posible efecto sedativo en humanos. La suspensión de la secreción de MT, como por ejemplo en niños con tumor de glándula pineal⁽⁹⁾, o bien la disminución de la concentración plasmática de ésta, que se observa en ancianos, se relaciona con insomnio; la administración exógena de MT en ambos grupos, de 3 mg al anochecer en niños y 2 mg en ancianos, mejora la calidad del sueño a las dos semanas de administración.

En estudios realizados en voluntarios sanos en que se administraron dosis bajas de MT (0.3 a 1 mg) versus placebo en diferentes esquemas horarios (a las 6, 8 o 9 P.M.), se observó que sin importar la dosis o la hora en que se daba la MT, se producía una disminución del tiempo de latencia del inicio del sueño y del inicio de la etapa dos del sueño⁽¹⁰⁾. La MT no suprime el sueño REM, ni retrasa su inicio. Algunos autores consideran que el uso de MT exógena puede ser útil en el tratamiento del

insomnio. En sujetos normales la administración aguda y a dosis altas de MT produce sedación, fatiga, mayor propensión al sueño, menor rendimiento global, confusión, disminución de la temperatura corporal y aumento de la prolactina⁽¹¹⁾.

Existe una serie de condiciones en que se produce un desfase entre el ciclo sueño-vigilia y la secreción de MT. En estas condiciones se produce insomnio y/o trastornos del sueño. Dentro de ellas destacan el Jet-lag, los trabajadores con turnos nocturnos y el Insomnio por retraso de fase del sueño (IRFS).

a) Jet-lag: es una condición clínica causada por la desincronización del "reloj biológico" con claves ambientales debida a cambios por viajes largos en particular en sentido este-oeste. Se caracteriza por fatiga, insomnio, cefalea, irritabilidad, decaimiento de la claridad mental, constipación y disminución de defensas inmunológicas. *Arendt et al.*⁽¹²⁾ mostraron que MT en dosis de 5 mg administrada en la tarde del nuevo tiempo zonal restablece la sincronización del reloj biológico y previene significativamente los síntomas del jet-lag. En otros estudios se ha observado que la administración de 5 mg de MT a las 6 PM antes de partir y al ir a dormir en el destino produce una disminución de los síntomas del jet-lag, así como una más fácil adaptación. Por otro lado, en un estudio realizado en tripulaciones de vuelos transoceánicos⁽¹³⁾ a quienes se les administró 5 mg del fármaco al acostarse el día de su regreso y en los cinco días siguientes, se registró disminución de los síntomas y disminución de problemas al dormir.

b) Trabajadores con turno nocturno: de igual forma que en el caso anterior existe una desincronización entre el ciclo de sueño-vigilia del individuo y el ritmo circadiano de liberación de MT. Al administrarse 5 mg. de MT al acostarse, mejora y aumenta el tiempo y calidad del sueño durante el día así como la capacidad de alerta nocturna, trabajo y capacidad de readaptación del ciclo endógeno de MT.

c) **IRFS:** en los individuos que sufren esta enfermedad no existe una sincronización entre las horas normales de sueño, aceptadas por la sociedad, y el ciclo sueño-vigilia que presentan. Esto determina que se duerman y despierten más tarde que la población normal, lo que hace difícil desenvolverse según los horarios de la sociedad actual. La exposición matinal a luz brillante puede potencialmente corregir este trastorno, aunque la eficacia y seguridad del procedimiento no ha sido definida. Dahlitz et al ⁽¹⁴⁾, en un estudio randomizado doble ciego en ocho pacientes con IRFS en quienes se administró 5 mg de MT o placebo a las 22 hrs., cada uno por cuatro semanas con una semana de descanso, mostró que con MT los pacientes lograban conciliar el sueño y despertarse significativamente más temprano. El avance de fase ocurría uno o dos días después del inicio de la administración del fármaco y el retraso de fase uno a dos días después del cese de la administración. Después del estudio seis de los ocho pacientes identificaron correctamente el periodo de MT. No se reportaron efectos adversos a esas dosis.

IV. MELATONINA EN PSIQUIATRIA

Se ha intentado vincular MT con diversas enfermedades psiquiátricas, tratando de utilizarla como marcador de éstas, pensando que trastornos en su ritmo de secreción pudieran asociarse con enfermedades como Depresión Mayor, Trastorno Afectivo Estacional, Esquizofrenia y Trastornos del Apetito ⁽¹⁵⁾.

a) **Depresión mayor:** en la patogénesis de la depresión mayor se ha postulado, como posible causa un desorden noradrenérgico en al menos un sub-grupo de pacientes. A partir de esta hipótesis se ha intentado relacionar la enfermedad con niveles bajos de MT como marcador genético de depresión mayor. Como se mencionó anteriormente, la regulación de la secreción de MT está determinada por la acción de fibras simpáticas que son las encargadas de estimular la producción de MT

mediante la síntesis y estímulo de la N-acetiltransferasa. Sin embargo, aunque ésta parece ser una hipótesis bastante atractiva, Thompson et al ⁽¹⁶⁾ ya en 1988 demostró que no se observaban diferencias en los niveles de MT al comparar 11 pacientes que no se encontraban tomando medicamentos con controles normales de similar edad, sexo, fase del ciclo menstrual, estación del año, peso y altura. Estos hallazgos fueron confirmados por Rubin et al ⁽¹⁷⁾, quien comparó 38 pacientes con un síndrome depresivo mayor diagnosticados según los Research Diagnostic Criteria, con controles sanos de similar edad, sexo, raza y fase del ciclo menstrual, (aunque no siempre fue posible obtener la muestra en la misma estación del año). En conclusión, no existen hallazgos que confirmen la hipótesis de un bajo nivel plasmático de MT en pacientes que sufren depresión.

b) **Trastorno afectivo estacional:** es una forma de depresión mayor caracterizada por recurrentes episodios de depresión en otoño e invierno y remisiones en primavera y verano ⁽¹⁸⁾, con muchos de estos pacientes presentando exaltación anímica en primavera y verano. Los pacientes con trastorno afectivo estacional exhiben disminución marcada de los síntomas depresivos luego de tratamientos con luz brillante, y como se sabe de la estrecha relación entre niveles de MT e intensidad de la luz, se pensó que esta hormona estaba involucrada de alguna manera en el desorden. Un patrón de secreción anormal de la hormona fue sugerido; Checkley et al ⁽¹⁹⁾ no encontraron patrón anormal de secreción de MT en una serie de 20 pacientes con trastorno afectivo estacional. Los efectos terapéuticos de la fototerapia (terapia con luz) se atribuyeron a la supresión o modificación de MT. Sin embargo, los estudios de Wehr et al ⁽²⁰⁾, demostraron que la supresión de MT no es necesaria para la acción antidepresiva de la luz. La fototerapia está hoy claramente aceptada como un efectivo tratamiento en el trastorno afectivo estacional, pero la forma en que actúa parece no estar en relación con los niveles o patrón de secreción de MT.

c) Esquizofrenia: en un principio se encontraron niveles significativamente menores de MT en pacientes con esquizofrenia versus controles; sin embargo, estos estudios fueron puestos en duda dado que los controles no fueron adecuadamente seleccionados respecto a edad, sexo, peso y talla. En un estudio reciente que corrigió los defectos de anteriores diseños se encontró una disminución consistente de los niveles nocturnos de MT en pacientes crónicos con esquizofrenia ⁽²¹⁾. A pesar de lo anterior, la explicación fisiopatológica de estos hallazgos no está por ahora claramente explicada.

d) Trastornos del apetito: las mujeres que padecen anorexia nerviosa (AN) o bulimia nerviosa (BN) presentan una alta incidencia de trastornos depresivos y amenorrea hipotalámica. *Mortola et al*⁽²²⁾ comparó grupos de 8 pacientes con BN y 7 pacientes con AN, de las cuales solo algunas se encontraban en amenorrea, con 21 mujeres normales, y encontró que en los tres grupos los niveles plasmáticos del peak de MT eran similares, al igual que la hora en que se producía este, y la hora de inicio y cese de la fase nocturna.

V. RESUMEN

La función de la glándula pineal en todas las especies parece ser traducir información sobre el ciclo luz-oscuridad al sistema de ritmos fisiológicos del organismo. Por tal razón, se ha tratado de aclarar la función de MT en humanos como señal del sistema circadiano, sin éxito hasta ahora. El estudio de la patología del sistema circadiano humano es un campo que se está abriendo progresivamente, y que está produciendo resultados interesantes no solo en Psiquiatría.

Se ha atribuido a MT diferentes tipos de actividad: efecto anti-estrés, posiblemente a través del sistema opioide; favorecimiento de la respuesta inmunológica; protección frente al daño tisular que provocan los radicales libres, por su fuerte acción antioxidante; efecto inductor de sueño, etc.⁽²³⁾. Sin embargo, acciones como las señaladas aún no han

sido documentadas de manera irrefutable.

La MT ha sido usada con cierto éxito en la inducción del sueño en personas que tienen perturbado su ritmo habitual de sueño por trabajos nocturnos, síndrome de jet-lag u otras causas. No se ha logrado beneficio en el tratamiento de trastornos mayores del sueño, ni en la depresión ni en otros trastornos psiquiátricos. Actualmente, la indicación que parece estar mejor sostenida es para el tratamiento del insomnio asociado con la vejez ⁽²⁴⁾.

La presencia de receptores para la MT en múltiples órganos y sistemas estimula actualmente la investigación clínica sobre otras funciones posibles de MT.

REFERENCIAS

1. *Namoodiri, M.; Sugden, D.; Klein, D.: 5-hydroxytryptophan elevates serum melatonin. Science, 1983;221:650-660.*
2. *Boyce, P.: 6-sulphatoxy melatonin in melancholia. Am. J. Psych. 1985 142: 125-27.*
3. *Beck-Friis, J.; Borg, G.; Wetterberg, L.: Rebound increase of nocturnal serum melatonin levels following evening suppression by bright light exposure in healthy men: relation to cortisol levels and morning exposure. Acta Psych. Scand. 1985; 371-75.*
4. *Touitou, Y.; Fèvre, M.; Bogdan, A, et al: Patterns of plasma melatonin with ageing and mental condition: stability of nyctohemeral rhythms and differences in seasonal variations. Acta Endoc. 1984; 106:145-51.*
5. *Wetterberg, L.; Arendt, J.; Paunier, L. et al: Human serum melatonin changes during the menstrual cycle. J. Clin. Endoc. Metab. 1976; 42:185-88.*
6. *Bojkowski, C.; Arendt, J.: Annual changes in 6-sulphatoxymelatonin excretion in man. Acta Endoc. 1988;117:470-76.*
7. *Iguchi, H.; Kato, K.; Ibayashi, Y.: Melatonin serum levels and metabolic clearance rate in patients with liver cirrhosis. J. Clin. Endoc. Metab. 1982; 54:1025-27.*
8. *Waldhauser, F.; Waldhauser, M.; Lieberman, H. et al: Bioavailability of oral melatonin in humans. Neuroendoc. 1984; 39:307-13.*
9. *Etzioni, A.; Luboshitzky, R.; Tiosano, D. et al: Melatonin replacement corrects sleep disturbances in a child with pineal tumor. Neurology 1996; 46: 261-63.*

10. Zhdanova, I.; Wurtman, R.; Lynch, H. et al: Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. *Clin. Pharm. and Therap.* 1995; 57:552-58.
11. Dollins, A.; Lynch, H.; Wurtman, R. et al: Effect of pharmacological daytime doses of melatonin on human mood and performance. *Psychopharm.* 1993;112:490-96.
12. Arendt, J.; Aldhous, M.; Marks, V.: Alleviation of jet-lag by melatonin: Preliminary results of controlled double-blind trial. *Br. Med. J.* 1986; 292:1170.
13. Petrie, K.; Dawson, A.; Thompson, L. et al: A double-blind trial of melatonin as a treatment for jet-lag in an international cabin crew. *Acta Psych. Scand.* 1987;76:272-75.
14. Dahlitz, M.; Alvarez, B.; English, J. et al: Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *The Lancet* 1991; 337:1121-24.
15. Arendt, J.: Melatonin: a new probe in psychiatric investigation?. *Br. J. Psychiat.* 1989; 155:585-90.
16. Thompson, C.; Franey, C.; Arendt, J. et al: A comparison of melatonin secretion in depressed patients and normal subjects. *Br. J. Psychiat.* 1988; 52 :260-65.
17. Rubin, R.; Heist, E.; McGeoy, S. Et al: Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. XI. Serum melatonin measures in patients and matched control subjects. *Arch. Gen. Psychiat.* 1992; 49 :558-67.
18. Risco, L.: El Trastorno Afectivo Estacional. *Rev. Chil. Neuro-Psiquiat.* 1994; 32: 339-41.
19. Checkley, S.; Murphy, D.; Abbas, M. et al: Melatonin rhythms in seasonal affective disorder. *Br. J. Psychiat.* 1993; 163: 332-37.
20. Wehr, T.; Jacobsen, F.; Sack, D. et al: Phototherapy of seasonal affective disorder. Time of day and suppression of melatonin are not critical for antidepressant effects. *Arch. Gen. Psych.* 1986; 43: 870-75.
21. Robinson, S.; Rosca, P.; Durst, R. et al: Serum melatonin levels in schizophrenic and schizoaffective hospitalized patients. *Acta Psychiat. Scand.* 1991; 84: 221-24.
22. Mortola, J.; Laughlin, G.; Yen, S.: Melatonin rhythms in women with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J. Clin. Endoc. Metab.* 1993; 77:1540-44.
23. Jadresic, A.: La melatonina en el sistema neuroendocrino. *Rev. Chil. Neuro-Psiquiat.* 1996;34:263-69.
24. Garfinkel, D.; Laudon, M.; Nof, D. et al: Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *The Lancet* 1995; 346: 541-44.