

Fármacos 9 (2): 102-111, 1996
1409-1240/96

La Melatonina Una revisión de su farmacología

Ronald González Argüello

Farmacéutico Especialista en Farmacología. Profesor del Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica de la Escuela de Medicina de la Univesidad de Costa Rica.

Resumen:

La melatonina es una hormona de la glándula pineal, cuya secreción está bajo la influencia del ciclo de luz-oscuridad. Su mayor concentración, en plasma, se encuentra durante la noche, por lo que se cree que juega un papel en la regulación del sueño. En dosis farmacológicas, puede actuar como facilitador del sueño e hipnótico. Además, algunos estudios muestran que podría tener un papel en el tratamiento de la sintomatología del "jet lag". Sus efectos antigonaales, aunque aún controversiales, podrían ser importantes en algunas patologías.

Palabras clave: Melatonina
Insomnio
"Jet Lag"
Pubertad Precoz.

1 Introducción:

La melatonina (MLT) se ha vuelto muy popular durante los últimos años a consecuencia de su papel en la inducción del sueño y de su capacidad para aliviar los síntomas del "jet lag", aún cuando su papel fisiológico no está del todo claro. Además, se le han atribuido otros efectos, algunos de los cuales limitan con el borde de la charlatanería.

El primer efecto conocido de la actividad biológica de la MLT fue su capacidad para aclarar la piel de la *Rana pipiens* (1). Esta es una acción sobre los melanóforos y es la responsable de su nombre. Sin embargo la MLT no muestra este efecto en la piel de los humanos.

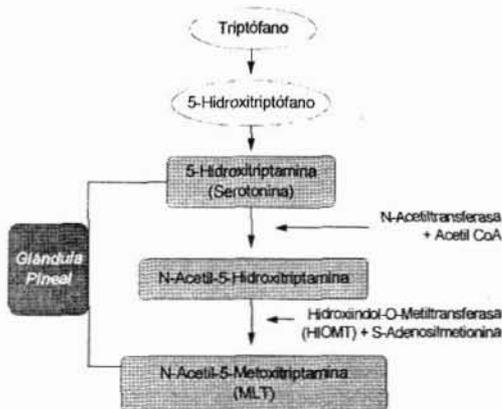
Esta pequeña revisión pretende reforzar y, a la vez, actualizar el conocimiento que de esta hormona tiene el personal de salud. Esto con el fin de que

adquiera mayores elementos de juicio y, así, pueda discriminar entre la propaganda y el verdadero conocimiento científico.

2. Síntesis de la Melatonina:

La MLT fue descubierta por Lerner en los años cincuentas y es el producto de la glándula pineal (2). Dicha glándula está en capacidad de transformar el neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (serotonina) en MLT (Ver Figura 1). Es, por lo tanto, una hormona de naturaleza no peptídica. La 5-hidroxitriptamina procede del triptófano, un aminoácido de tipo indólico. Los pinealocitos primero acetilan la 5-hidroxitriptamina, por medio de una N-acetiltransferasa, para convertirla en N-acetil-5-hidroxitriptamina la cual es metilada, en presencia de la S-adenosilmetionina, por una hidroxindol-O-metiltransferasa (HIOMT) para dar finalmente la N-acetil-5-metoxitriptamina (MLT) (3). Ver Figura 1.

Figura 1
Síntesis de la MLT a partir del triptófano (4)



La glándula pineal es la fuente más importante de MLT en el cuerpo, si no la única, ya que la extirpación de la glándula da niveles séricos de MLT casi indetectables (4).

La MLT no es la única hormona de la glándula pineal, sino que esta también produce arginina-vasopresina (4).

La MLT es muy lipofílica y difunde desde los pinealocitos hasta el torrente sanguíneo, de donde rápidamente alcanza otros fluidos corporales como: saliva, cerebroespinal, seminal, amniótico y folicular de los ovarios (4.5).

3. Conexiones Neuronales de la Pineal

"Todo entra por los ojos", dice un viejo refrán, y se puede añadir: incluso la regulación de la secreción cíclica de MLT. La regulación directa de la secreción de la MLT está sujeta a la inervación simpática, pero todo se inicia en los fotorreceptores de la retina. La estimulación de los fotorreceptores, durante el periodo de luz, se transmite por las fibras nerviosas retinohipotalámicas al núcleo supraquiasmático del hipotálamo. Ver Figura 2.

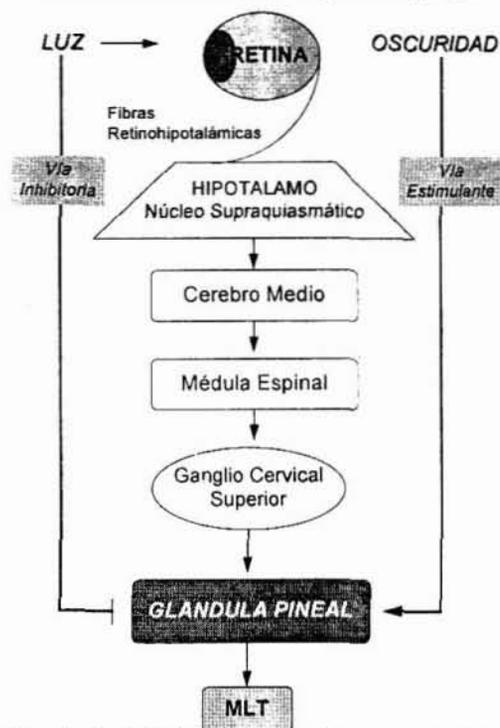
Este núcleo tiene conexiones en la columna gris intermediolateral de la médula espinal. De ahí, las neuronas preganglionares pasan al ganglio cervical superior, de donde salen las neuronas que inervan la glándula pineal. A estas neuronas posganglionares se les conoce con el nombre de nervios conarios y son de naturaleza simpática (7).

Durante el periodo de oscuridad, el núcleo supraquiasmático envía mensajes a la pineal, por la vía descrita anteriormente, lo que desencadena la síntesis y secreción de la MLT. La estimulación de los receptores beta, en la pineal, trae como consecuencia un aumento en el AMPc, el cual, a su vez, estimula la N-acetyl transferasa que, finalmente, aumenta la síntesis de la MLT.

La luz suprime la actividad estimulante del núcleo supraquiasmático sobre la pineal, por lo que la síntesis de la MLT disminuye durante el día (8). Así, la secreción de la MLT en el cuerpo ocurre de una manera cíclica, relacionada con el ciclo diario de oscuridad y luz.

En la noche, la secreción de MLT aumenta y alcanza su máximo, para disminuir a los niveles más bajos durante el día (3). Este tipo de secreción que está en sincronización con el ciclo de luz-oscuridad, que es auto-oscilante y controlada por el organismo como parte de su actividad fisiológica y bioquímica, se conoce como ritmo o reloj circadiano (9).

Figura 2
Conexiones nerviosas a la glándula pineal



Durante el periodo de oscuridad el núcleo supraquiasmático estimula la secreción de la MLT de la glándula pineal. La luz suprime esta estimulación, por lo que el nivel de la MLT es bajo durante el día.

El núcleo supraquiasmático de los mamíferos es considerado el marcapaso de los ritmos circadianos (9,10); es decir, es el núcleo cerebral que, en condiciones ambientales estables, se encarga de sincronizar los ritmos corporales con el ciclo de luz-oscuridad de 24 horas.

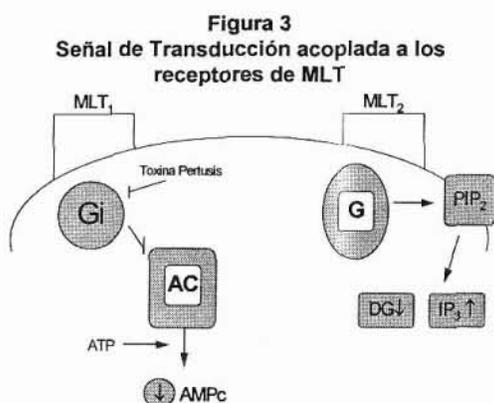
4. Receptores de la Melatonina:

Con base en la afinidad de la 2-iodomelatonina y sus diferencias cinéticas, se distinguen al menos dos subtipos de receptores. Por un receptor, la 2-iodomelatonina, tiene una afinidad en el rango de picomoles y se denomina MLT_1 y, por el otro subtipo, tiene una menor afinidad, en el rango de nanomoles, y se llama MLT_2 (11,1). (Para la localización tisular de los receptores ver Figura 3). Es posible que existan otros subtipos de receptores. Los receptores de la MLT poseen siete segmentos transmembranales. En la retina del ojo del conejo, así como en la del pollo, la MLT es capaz de disminuir la secreción de dopamina dependiente de calcio. Este efecto es mediado por un receptor MLT_1 (1, 12) que podría estar limitando la entrada de calcio a la célula y, así, impedir la

liberación de dopamina (2). El efecto fisiológico de este fenómeno no está claro.

Aparentemente, en la pars tuberalis de los humanos no se encuentran receptores de MLT, lo que podría explicar las diferencias existentes en la regulación del eje hipotálamo-reproducción entre los humanos y los animales que tienen un comportamiento reproductivo estacional (13).

El receptor MLT_1 humano ha sido clonado y tiene una K_d de 26 pM. El MLT_1 está unido a una proteína G_i (Ver Figura 3) y es sensible a la toxina pertusis. Esta G_i se encarga de reducir la actividad de la adenilato ciclasa y, por lo tanto la producción del adenosín monofosfato cíclico (2).



La estimulación del MLT_1 es capaz de inhibir la síntesis del AMPc, mientras que la del MLT_2 produce la ruptura del PIP_2 y la aparición de dos segundos mensajeros (IP_3 , DG).

AC = adenilato ciclasa. G_i = proteína G inhibitoria

PIP_2 = fosfatidil inositol bifosfato DG = diacilglicerol

IP_3 = inositol trifosfato. ↑ = Aumento. ↓ = Disminución

El receptor MLT_2 actúa a través de la degradación del fosfatidil-inositol-bifosfato (PIP_2) promoviendo la generación del diacilglicerol (DG) y del inositol trifosfato (IP_3) (1).

En la actualidad, existen antagonistas y agonistas sintéticos de los receptores de la MLT. El lusindol y el 4-fenil-2-propionamidotetralina (4-P-PDOT) son antagonistas de la MLT, mientras que el 8-metoxi-2-propionamidotetralina (8-M-PDOT) y el N[2-(7-metoxi-1-naftalenil)etil]acetamida MNEA son agonistas (14,15). La existencia de estas drogas ayudará a aclarar aún más el papel de la MLT. La MLT no sólo es capaz de actuar sobre receptores de la membrana celular, sino que puede penetrar en el citoplasma de la célula e inhibir la calcio-calmodulina. Se han localizado sitios de unión citosólicos en el hipocampo, corteza frontal y ovarios de humanos (15).

También, puede penetrar el núcleo celular e interactuar con el DNA. Otra acción que puede ser sumamente interesante es su capacidad de proteger contra la oxidación eliminando los radicales libres de hidroxilo (16).

5. La Melatonina y el Núcleo Supraquiasmático

Hoy, el núcleo supraquiasmático del hipotálamo es considerado el centro cerebral que regula los ritmos circadianos (4,1,17). El es considerado el marcapasos del reloj biológico interno. Ver Cuadro 1.

Cuadro 1
Localización de los Receptores de MLT (1,12,14)

MLT_1	MLT_2
Retina del pollo y del Conejo, área postrema, núcleo ventricular, arteria caudal, núcleo supraquiasmático, colículos superiores y pars tuberalis	Cerebro, testículos y riñón del hamster; línea celular del melanoma (RPM11846), cerebro del ratón.

En el núcleo supraquiasmático de roedores, la MLT es capaz de producir cambios en el consumo de glucosa y en la síntesis de proteínas (17). La MLT actúa sobre el núcleo supraquiasmático por medio de receptores MLT_1 (16), con lo cual podría estar en capacidad de influir ritmos circadianos como: la temperatura corporal, la secreción de cortisol, además de otras hormonas, y el ciclo de reposo/actividad (16, 4).

6. Comercialización de la Melatonina:

La MLT se vende en los Estados Unidos como un complemento dietético, por lo que no es examinado por el Food and Drugs Administration (FDA) para evaluar seguridad y eficacia. Los fabricantes tampoco están obligados a demostrar la pureza de la MLT o que el producto es realmente MLT (18).

El que la MLT no se comercialice con las normas de calidad y seguridad con que se fabrican los medicamentos es un problema muy serio, dado el creciente aumento en su consumo, como reflejo de la propaganda y de sus supuestas propiedades.

La MLT se extrae de la glándula pineal de bovinos, pero la mayoría es de origen sintético. Si los controles en la fabricación de la MLT no son tan estrictos, uno se pregunta: ¿qué pasaría si uno de los cerebros de vaca estuviera contaminado con la encefalitis espongiforme bovina?

Cuadro 2
Efectos Adversos de la Melatonina

<i>Efecto Adverso</i>	<i>Dosis Diaria</i>	<i>Duración del TX</i>	<i>Autor del Estudio</i>
Somnolencia	—	—	Cavallo (4)
↑ Secreción de prolactina	—	—	Cavallo (4)
↓ Secreción hormona de crecimiento	—	—	Waldhauser (19)
Espasmos abdominales	3-6 g Dosis Unica	—	Dahlitz (23)
Dolor de Cabeza	5 mg	4 Semanas	Dahlitz (23)
↑ Fosfatasa alcalina 650 IU/L	—	—	—

La "Medical Letter" informa que, en cuatro de seis productos de MLT analizados por ellos, se encontraron impurezas que no pudieron ser identificadas (18).

En Costa Rica, el Sr. Guido Barrientos, de Bio Salud, informó que ellos tuvieron MLT de la marca Photorebiotics, traída de Estados Unidos, en frascos de 60 cápsulas, con 3 mg de MLT cada una. Además, había una presentación de MLT que tenía vitamina B₆. Mayores datos como: el grado de pureza de la MLT, su fuente de origen, tiempo de expiración, coadyuvantes, etc., no pudieron obtenerse.

La MLT parece ser poco tóxica y, hasta el momento, existen pocos efectos adversos reportados en la literatura (Ver Cuadro 2). Dosis de hasta 800 mg/Kg no son capaces de matar a los animales de experimentación (19). A pesar de ser poco tóxica, no cabe duda de que uno de los factores limitantes de su uso es la falta de seguridad en el producto fabricado.

7. Farmacocinética:

La MLT es principalmente biotransformada en el hígado. El principal producto de degradación de la MLT es la 6-sulfatoximelatonina, que hace más de un 85% del total de MLT biotransformada (20). Un 1% es eliminado en la orina, sin biotransformar (4). También pueden encontrarse otros metabolitos en el cerebro.

La MLT tiene una vida media de 40 a 50 minutos y, en aproximadamente veinte minutos, después de una dosis oral, alcanza su pico de concentración máxima en sangre (20).

8. Estudios sobre posibles aplicaciones clínicas de la melatonina:

8.1.1. La melatonina y el sueño:

Durante las horas normales del sueño, en la noche, los niveles plasmáticos de la MLT alcanzan su máximo, para ir disminuyendo hacia la mañana y estar a su nivel más bajo durante el día. Por ejemplo, la concentración de la MLT puede empezar a aumentar como a las 6 p.m., para alcanzar un pico a las dos de la mañana y, luego, empezar a descender a los niveles más bajos alrededor de las diez de la mañana. Esta secreción nocturna ha servido de base para indicar que la MLT puede jugar un papel en el sueño. El aumento en la secreción de la MLT una o dos horas antes de la habitual hora de ir a dormir podría disparar el inicio del sueño (21).

Si bien la MLT parece tener un papel en el sueño, este es, en realidad, un proceso muy complejo donde pueden intervenir otras sustancias, así como factores ambientales y hábitos. Hay varios estudios que le atribuyen beneficios en el tratamiento del insomnio y como hipnótico.

Ya que la secreción de la MLT puede ser inhibida por la luz, también podrían influir cambios estacionales en la duración del período de luz. Estudios de laboratorio que han expuesto a voluntarios a largos períodos de luz (16 horas), simulando el verano, o a cortos períodos de luz (10 horas), como sucede en invierno, confirman esta hipótesis (22).

La exposición al período corto de luz aumentó la duración de la secreción de la MLT de $10 \pm 0,8$ horas a 13 ± 2 horas. Además, este estudio encontró que con el mayor número de horas de oscuridad, el período de sueño aumentó de $8 \pm 0,2$ horas a 11 ± 1 horas.

Este experimento también mostró, que el ritmo circadiano de la MLT está en capacidad de ser modificado como respuesta a los cambios en los períodos de luz.

Este tipo de adaptación también se ha observado en roedores. Pittendrigh y Daan han propuesto que el marcapasos circadiano utiliza dos osciladores para responder a los cambios en los períodos de luz. Un oscilador está sincronizado con la mañana

y el otro con la noche, de tal manera que uno controla el cambio del estado de vigilia al sueño y el otro el cambio del sueño al estado de vigilia (22). En Costa Rica, no son tan marcados los cambios en la cantidad de horas de luz entre invierno y verano. Por esta razón, esperaríamos un efecto mínimo sobre la secreción de la MLT debido a los cambios estacionales. En países donde si sucede esto, como en Europa, hay que tomar en cuenta que la gente se desenvuelve, por lo general, en condiciones artificiales de luz en los lugares donde estudia o trabaja, y esto podría dificultar el observar cambios tan marcados en la secreción de la MLT como los reportados en estrictas condiciones de laboratorio.

Waldhauser presentó un estudio en el cual, usando dosis muy altas de MLT (80 mg), se observaron efectos hipnóticos (19). Este estudio se realizó con veinte jóvenes (26 ± 5 años) voluntarios y sanos que fueron sometidos a un insomnio artificial. La MLT fue dada a las 21:00 horas, el último día del experimento, y las luces se apagaron a las 22:30 horas. Se demostró que la MLT redujo en casi un 50% (de 16,1 a 8 minutos) el tiempo que los individuos permanecieron despiertos antes del inicio del sueño, en relación con sólo un 20% del placebo. Además, disminuyó la fase de latencia del sueño (período que abarca desde que se apagan las luces hasta que aparece la fase dos del sueño) en cerca de un 35%, en comparación con sólo un 5% del placebo. También, redujo el número de veces que se despertaron los voluntarios durante el período de sueño, pero no fue capaz de aumentar el período total de sueño (período que abarca desde el inicio del sueño hasta el definitivo despertar). La MLT estuvo en capacidad de disminuir la fase uno del sueño, pero aumentó la fase dos como lo hacen las benzodiazepinas. Además, incrementó en casi un 40% la latencia del sueño "rapid eye movement" (REM), período que va desde el inicio de la fase dos hasta el inicio del primer período REM, y disminuyó el promedio de los intervalos de este sueño en cerca de un 25%. A pesar de la dosis tan grande (80 mg) no se reportaron efectos adversos, ni hubo resaca a la mañana siguiente. Esto podría explicarlo el hecho de que sólo fue dada una dosis, por una noche, lo cual dificulta observar efectos adversos que se presentarían con mayor frecuencia con el uso continuo de la MLT. La poca probabilidad de que se presente resaca con el uso de la MLT fue explicada por los autores en términos de la corta vida media de la MLT.

Como sucede con las benzodiazepinas de vida media muy corta, la MLT podría producir, después de usarla por varios días y suspenderla, insomnio de rebote, sobre todo si se administra en dosis altas.

En un estudio de Zhdanova et al. (21), realizado en seis sujetos jóvenes (27 ± 1.3 años) y sanos, a quienes se les administró MLT en dosis de 0,3 y 1 mg a las 21:00 horas, se describe que la MLT fue capaz de reducir la latencia del inicio del sueño (definida en ese estudio como "el tiempo que transcurre desde que se apagan las luces hasta la aparición de tres ondas continuas de la fase uno") de 55 ± 28 minutos a 7 y 6 minutos, con dosis de 0.3 y 1 mg respectivamente. A la vez la MLT pudo reducir la latencia de la fase II de 61 ± 31 minutos a 10 ± 2 minutos (dosis de 0,3 mg) y a 11 ± 3 minutos con la dosis de 1 mg. Con estas dosis, no hubo cambios estadísticamente significativos en la latencia del sueño REM.

En otro estudio, usando dosis similares (0,3 ó 1 mg), administradas dos horas antes de irse a la cama, se encontró que la MLT disminuía la latencia del inicio del sueño en cerca de 10 minutos (18).

Hasta el momento, se han mencionado estudios en pacientes sanos, pero ¿cómo actúa la MLT en pacientes con trastornos del sueño?

En ocho pacientes que sufrían del síndrome de la fase del sueño retardado y que tomaron MLT (5 mg/día) durante cuatro semanas, se redujo el tiempo de inicio del sueño en cerca de 82 minutos, en comparación con el placebo (23). El tiempo total del sueño disminuyó ligeramente. La latencia de la fase REM no se afectó, pero sí la de la fase "non rapid eye movement" (NREM).

Los trastornos del sueño son más comunes conforme se envejece. Pueden deberse a factores asociados puramente con la edad, a otras enfermedades (que se incrementan con la edad) y a un mayor consumo de fármacos. El envejecimiento también está asociado a una reducción del rendimiento del reloj circadiano, lo cual se manifiesta en una disminución de la sincronización y el mantenimiento del sueño. El insomnio en los ancianos se acompaña de dificultad para conciliar el sueño, interrupción frecuente del sueño y siestas durante el día (16). Es conocido que la concentración plasmática nocturna de MLT, en humanos, varía con la edad (3) (Ver Cuadro 3). Durante el día, la concentración de MLT permanece, en los diferentes grupos de edad, entre 4-10 pg/ml (17-43 pmol/L).

Cuadro 3
Concentración nocturna de la Melatonina en Plasma según la edad (3)

Edad	Concentración
1 a 3 años	250pg/mL (1080pmol/L)
8 a 15 años	120 pg/mL (520 pmol/L)
50 a 70 años	20 pg/mL (86 pmol/L)

También, se sabe que la glándula pineal tiende con facilidad a calcificar (depósitos de hidroxapatita en los pinealocitos). Se ha encontrado que cerca del 30% de las personas entre los 10 y los 20 años de edad, y cerca del 80% de las personas mayores de 30 años, muestran algún grado de calcificación pineal (3).

Garfinkel y colaboradores encontraron, que pacientes de edad avanzada, con insomnio, tienen niveles más bajos de MLT que personas con características comparables sin insomnio (20). Haimov et al. también informaron de niveles de MLT más bajos de los usuales en ancianos con trastornos del sueño (25). Entonces, es posible que exista una relación entre la edad, el grado de calcificación pineal, el nivel de la MLT podría ser beneficiosa una terapia sustitutiva (25).

Una relación inversamente proporcional entre la calcificación y la secreción de la MLT también ha sido descrita (24).

Un estudio realizado durante tres semanas mostró los efectos de la administración de 2 mg de MLT en doce pacientes ancianos (edad promedio: 76 años) que padecían de insomnio (20). Se encontró que la MLT aumentó ligeramente la eficiencia del sueño, (el tiempo total que permaneció dormido como porcentaje del tiempo que permaneció en la cama) de un 75% (placebo) a un 83%. También, la fase de latencia del inicio del sueño disminuyó (19 minutos Vs. 33 minutos), aunque no significativamente. El tiempo total del sueño no fue afectado, pero el tiempo acumulado que permaneció despierto el paciente después del inicio del sueño fue disminuido notoriamente de 73 minutos (placebo) a 49 minutos. No se reportaron efectos adversos en este estudio.

La mayoría de los estudios presentados fueron realizados con un número reducido de personas, por lo que son necesarios estudios más amplios.

A dosis bajas y altas, la MLT facilita la inducción del sueño, pero con las dosis altas muestra efectos similares a los de las benzodiacepinas.

8.1.2. Trastornos del sueño en personas ciegas:

Si el ciclo de oscuridad-luz influye en la secreción de la MLT, es de esperar que los ciegos muestren algún grado de alteración en su secreción y, por ello, alteraciones en el sueño. En realidad, algunos de los ciegos, pero no todos, sufren de insomnio y, durante el día, de somnolencia, como resultado de un trastorno en el ritmo circadiano de la secreción de la MLT (26). Los ciegos están privados de la influencia de la luz, por lo que se produce una

desincronización entre la secreción de la MLT y el período del sueño (21).

Interesantemente, los ciegos siguen conservando su patrón bifásico de secreción de MLT. Este patrón estaría dado por el marcapasos endógeno, es decir, el núcleo supraquiasmático. Lo que sucede es que este patrón endógeno, que ya no es influido por la luz, no es de 24 horas, sino de más de 24 horas. Con esto, se produce una desincronización entre la secreción de la MLT y la hora del sueño acostumbrada por el paciente, lo cual conduce al insomnio (27, 26). En un estudio se reportó que el retraso del pico de secreción de la MLT, en un período de 21 días, alcanzó 14,30 horas, con un promedio diario de 41 minutos (Arendt). Otro estudio reveló un retraso diario de 1,08 horas (26). Según lo expuesto, algunos pacientes ciegos con insomnio podrían beneficiarse con el tratamiento de MLT. Cuando se trató a un paciente ciego, con trastornos del sueño, con 5 mg de MLT, se logró un restablecimiento parcial de la sincronía entre la secreción de la MLT y el período del sueño (27).

Otro aspecto importante es que no todos los ciegos se quejan de insomnio. Incluso, una parte de ellos, considerados como completamente ciegos, no muestran desincronización en la secreción de la MLT y el período del sueño (28). Hay personas ciegas que no están "tan ciegas" y, a pesar de que no perciben la luz conscientemente, algunos de sus fotorreceptores sí podrían estar en capacidad de hacerlo. Estos transmitirían el estímulo de la luz, por medio del tracto retinohipotalámico, al núcleo supraquiasmático para tener la secreción de la MLT bajo sincronización con el ciclo de luz-oscuridad (26, 8). Como explicación de este fenómeno, se cree que los ojos de los mamíferos pueden servir al menos a dos sistemas fóticos diferentes: la corteza occipital, la cual media la percepción consciente de la luz y el reconocimiento de imágenes, y un sistema subcortical que media la sincronización del marcapaso circadiano a la luz (28). Por otro lado, se acumula evidencia de que existe un tipo de fotorreceptor que recoge información para el ritmo circadiano (8).

8.2. La Melatonina y el "jet lag":

El "jet lag" es un trastorno ocasionado cuando se efectúan vuelos rápidos a través de varias zonas de tiempo.

Por ejemplo: una persona que vuela desde Europa (Alemania) hasta Costa Rica, donde existe una diferencia de tiempo de siete u ocho horas. Si sale de Europa en la mañana, cuando llega a Costa Rica, es de noche, hora local, mientras que en

Europa es un nuevo día. En hora de Costa Rica, la gente se preparará para dormir y en Europa para levantarse. Esto se entiende de una manera consciente, pero inconscientemente, nuestro reloj interno funciona con hora de Europa y no cambia tan rápido como nuestro reloj de pulsera. Esto da por resultado que nuestro ritmo circadiano de secreción de MLT se desincronice con respecto al nuevo período de luz-oscuridad. Aunque es de noche, nuestro ritmo interno cree que es de día y viceversa.

Los primeros días que pasa la persona en Costa Rica sufre los síntomas de esa desincronización, que podrían reflejarse en dificultad para dormir, entre otros. Esta situación persiste durante algunos días hasta que nuestro ritmo interno vuelve a sincronizarse, es decir, autosincronizarse.

La base del uso de la MLT en el "jet lag", está en que esta aceleraría la sincronización y disminuiría la sintomatología. Existen varios estudios pequeños que muestran que la MLT podría ser útil en este trastorno, sobre todo para la gente que viaja frecuentemente entre varias zonas de tiempo, como el personal de aerolíneas internacionales.

En un pequeño estudio controlado con placebo, en el cual participaron 17 personas (29-68 años de edad), se observó que las que tomaron 5 mg de MLT tres días antes y cuatro días después de un vuelo desde San Francisco hasta Londres, no mostraron síntomas apreciables del "jet lag", mientras que seis de nueve que tomaron placebo mostraron sintomatología (29).

Otra investigación controlada con 20 voluntarios que volaron desde Nueva Zelandia hasta Londres, encontró que quienes tomaron 5 mg de MLT, tres días antes del vuelo y tres días después, presentaron menos síntomas. En estas personas, la duración del "jet lag" fue menor en comparación con el grupo placebo (18).

Al ser estudiados 52 miembros de tripulaciones de líneas internacionales, se observó que 5 mg de MLT tomados entre las 10-12 p.m. durante cinco días después del arribo, disminuyeron los síntomas de fatiga y los disturbios del sueño del "jet lag". Interesantemente la misma dosis tomada tres días antes y cinco días después del vuelo fue menos eficaz que el placebo (18).

Estos estudios muestran que la MLT podría ser de ayuda en el tratamiento del "jet lag"; aun así se requieren estudios más amplios para determinar el verdadero valor de la MLT en el tratamiento de esta patología.

8.3. La melatonina y la función sexual:

Si bien es cierto que la función de la MLT en las especies que tienen un comportamiento sexual estacional parece ser muy importante, en los humanos esto no está tan claro (30). En un tipo de hamster sirio, la pinealectomía lleva a un aumento de la actividad reproductiva, que puede ser controlada con inyecciones de MLT (24). La MLT en animales es capaz de inhibir la secreción de la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH) (31). Se conoce también, que los niveles altos de MLT estimulan la función gonadal en las ovejas (32).

Sizonenko y Aubert propusieron, en 1986, la teoría de la adrenarquía (4). Según esta teoría el proceso de maduración de la secreción de andrógenos de la suprarrenal es lo que inicia la pubertad, y esto es producido por cambios en la secreción de la MLT (disminución). No obstante, no se ha demostrado una relación entre la secreción de la MLT y la de andrógenos (sulfato de hidroepiandrosterona) (4).

Por otro lado, los niveles anormalmente altos de MLT podrían retrasar la pubertad. Sin embargo, existe mucha contradicción en la literatura sobre este aspecto.

En el estudio efectuado por Cavallo, se menciona que el nivel de MLT en niños de diferente sexo es similar y que este disminuye con la edad y el desarrollo de la pubertad (4). En el citado estudio se muestran los valores del pico de secreción de la MLT pero no se suministran datos acerca de su secreción promedio de 24 horas. Además la secreción de la MLT en el grupo prepubertal precoz parece ser de la misma magnitud que en los grupos prepubertales normales. En otro estudio, con niños normales, no se encontraron diferencias en la MLT plasmática promedio de 24 horas, entre niños de los estados I, III y V de la pubertad (30). En ese mismo estudio, los niveles de MLT en niños con pubertad precoz y niños con prepubertad (estado I) no se diferenciaron. Aun no está claro si lo importante es la secreción total en 24 horas o la amplitud del pico de secreción.

Existe un estudio controlado en 56 pacientes con pubertad precoz y 337 controles, en el cual los pacientes muy jóvenes (1 hasta 5 años) tenían menores niveles de MLT que los controles (19). Lo interesante de este estudio es que la MLT en los niños de 5 a 9 años con pubertad precoz estaba al mismo nivel que los respectivos controles.

Los autores manifiestan que, en los niños de 1 a 5 años, un aumento en el volumen de distribución de la MLT, como consecuencia del aumento del peso corporal, explica sólo parcialmente la disminución

de los niveles de MLT. También, podría pensarse que la MLT no es la causa del problema, sino que está disminuida como consecuencia del aumento de las hormonas luteinizante (LH) y/o foliculo estimulante (FSH). El tratamiento de los niños más pequeños con GnRH para inhibir el eje hipofis-gónadas, no estuvo en capacidad de aumentar los niveles de MLT. Esto indica que las hormonas no fueron las responsables de la disminución de la MLT, de no ser que fuera la misma GnRH.

Una situación similar se notó en un paciente con hipogonadismo hipogonadotrópico y altos niveles de la MLT (24). Después de tratar a este paciente durante años con gonadotropina coriónica humana y testosterona, se observó una mejoría de la función de la hipófisis y de las gónadas, pero la MLT sólo regresó a los niveles normales hasta cerca de cuatro años después de restablecida la función gonadal. Este hecho indica, que, posiblemente, la MLT era la responsable del padecimiento. Para este paciente, se especuló que una hiperplasia pineal podría ser la causa de la hipermelatoninemia (3).

Un estudio realizado en mujeres con amenorrea hipotalámica mostró que ellas tenían un nivel de MLT tres veces mayor que los controles (31). Los autores de este estudio señalan, como un posible responsable del aumento de la MLT, los altos niveles de opioides endógenos que encontraron en las pacientes, pues estos pueden estimular la secreción de la MLT.

Se sabe, sin embargo, que mujeres en Finlandia que secretan más MLT durante el invierno no tienen, por esta causa, ciclos más prolongados (3).

También, se ha asociado el ayuno y el ejercicio exagerado con amenorrea y con niveles de MLT anormalmente altos (31).

Si los niveles muy altos de MLT producen un retardo en la pubertad y amenorrea, entonces la MLT podría tener algún potencial como anticonceptivo.

Los efectos de la MLT en la supresión de la LH fueron evaluados en un estudio (32). Usando una dosis muy grande de MLT (300 mg diarios) administrada desde el día uno hasta el treinta del ciclo, en ocho mujeres sanas, fue posible, en el cuarto mes de tratamiento, medir una disminución estadísticamente significativa del área bajo la curva de la LH y estrógenos. La LH disminuyó de 200 UI/día/L a aproximadamente 145 UI/día/L. Con dosis tan elevadas como las usadas en este estudio, los autores no reportaron, curiosamente, ningún tipo de efecto adverso. A pesar de lo elevado de la dosis, la respuesta fue modesta, lo

que hace dudar del potencial de la MLT como anticonceptivo. No obstante, la posibilidad de usar la MLT, sola o en combinación, como anticonceptivo requiere de una mayor investigación.

9. Los medicamentos y la secreción de la melatonina:

Varios tipos de medicamentos pueden interferir con la secreción de la MLT. Los fármacos antihipertensivos, β -bloqueadores, reducen las concentraciones de MLT, lo cual podría explicar las alteraciones en el sueño producidas por estas sustancias (33). También, es conocido que otro grupo de medicamentos que puede producir alteraciones en el sueño, como los antiinflamatorios no esteroideos (ácido acetilsalicílico), reducen las concentraciones de MLT (21).

Además, es importante recordar la estructura de la indometacina y el sulindaco, sustancias que tienen un núcleo indólico, lo cual podría, potencialmente, favorecer su acción sobre los receptores de la MLT.

Las benzodiazepinas pueden potenciar la inhibición de la síntesis y secreción de la MLT inducida por el ácido gamma aminobutírico (20). Estos fármacos reducen la secreción nocturna de MLT y la aumentan durante el día (20).

Es interesante preguntarse si los fármacos beta agonistas del tipo del salbutamol estarían en capacidad de aumentar la secreción de la MLT, y si este efecto podría usarse clínicamente en lugar de administrar la MLT exógena.

Se sabe que el prazosin (antihipertensivo) antagoniza, con alta afinidad, los receptores MLT₂ (1).

10. Conclusiones:

1. El afán desmedido por el consumo de la MLT debe alertar al personal de salud a tener mucho cuidado con su uso y a recomendar mesura y precaución.
2. Debe quedar claro que la MLT no es ni será una panacea, pero podría tener cierta utilidad en algunos trastornos como el insomnio y el "jet lag".
3. Aun a dosis bajas, la MLT tiene un efecto inductor del sueño. A dosis altas, muestra efectos que recuerdan a los de las benzodiazepinas. Los pacientes con niveles

anormalmente bajos de MLT y los que sufren pérdida de la sincronización entre su secreción y la hora acostumbrada de dormir, serían los más beneficiados con la terapia a base de MLT.

4. Es de esperar que la severidad y la frecuencia de los, hasta ahora, poco comunes efectos adversos de la MLT, se incrementen con su uso generalizado y prolongado. La mayoría de los estudios realizados utiliza la MLT sólo durante un día o unos pocos días, por lo que la probabilidad de observar reacciones adversas es baja.
5. Los efectos conocidos de la MLT, el hecho de que es una hormona potente y la falta de estudios adecuados, sugieren que no es recomendable administrar MLT a mujeres embarazadas, mujeres lactantes, niños ni a adolescentes.
6. Todavía son necesarios grandes estudios controlados para establecer, definitivamente, la aplicación de la MLT en el insomnio y el "jet lag". Su posible uso como anticonceptivo debe investigarse más extensamente, así como su papel en la pubertad precoz y en la retardada.

Referencias:

1. Dubocovich, Margarita. Melatonin receptors: are there multiple subtypes? *Tips*. February. 1995;16:50-56.
2. Krause, D. and Dubocovich M. Melatonin receptors. *Annu. Rev. Pharmacol. toxicol.* 1991;31:549-568.
3. Utiger, Robert. Melatonin-the hormone of darkness. *N. Engl. J. Med.* 1992;327(19):1377-1379.
4. Cavallo, Anita. The pineal gland in human beings: relevance to pediatrics. *J. Ped.* 1993;123(6):843-851.
5. Rönnerberg Lars, Kauppila Antti, Leppäluoto Juhani, Martikainen Hannu y Vakkuri Olli. Circadian and Seasonal variation in human preovulatory follicular fluid melatonin concentration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990;71(2):493-496.
6. Kivela A., Kauppila A., Leppaluoto J. y Vakkuri Olli. serum and amniotic fluid melatonin during human labor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989;69(4):1065-1068.
7. Ganong, William. *Fisiología Médica* 14 ed. Manual Moderno, México, D. F. 1994:498-499.
8. Moore Robert. Vision without sight. *N. Engl. J. Med.* Jan. 5. 1995:54-55.
9. Takahashi, Joseph. Molecular neurobiology and genetics of circadian rhythms in mammals. *Annu. Rev. Neurosci.* 1995;18:531-553.
10. Meijer J., Rusak B. y Gänshirt G. The relation between light-induced discharge in the suprachiasmatic nucleus and phase shifts of hamster circadian rhythms. *Brain. Res.* 1992;598:257-263.
11. Watson, Steve and Girdlestone, Debbie. 1995 receptor & ion channel nomenclature supplement ed. 6. *Tips*. 1995:44.
12. Dubocovich, Margarita. Characterization of a retinal receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1985;234(2):395-401.
13. Weaver David, Stehle Jörg, Stopa Edward and Reppert Steven. Melatonin receptors in human hypothalamus and pituitary: Implications for circadian and reproductive responses to melatonin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993;76(2):295-301.
14. Dubocovich Margarita. Lusindole (N-0774): A novel melatonin receptor antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988;246(3):902-910.
15. Stankov, Bojidar and Reiter, Russel. Melatonin receptors: current status, facts and hypotheses. *Life Sci.* 1990;46:971-982.
16. Hagan Russell a Nigel Oakley. Melatonin comes of age? *Tips*. March 1995;16:81-83.
17. McArthur Angela, Gillette Martha and Prosser Rebecca. Melatonin directly resets the rat suprachiasmatic circadian clock in vitro. *Brain Res.* 1991;565:158-161.
18. Abramowicz Mark. Melatonin. *The Medical Letter.* 1995;37(962):111-112.
19. Waldhauser F., Saletu b. and Trinchard-Lugan I. Sleep laboratory investigations on hypnotic properties of melatonin. *Psychopharmacology.* 1990;100:222-226.
20. Garfinkel D., Laudon M., Nof D. and Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet* 1995;346:541-544.
21. Zhdanova Irina, Wurtman Richard, Lynch Harry, Ives John, Dollins Andrew, Morabito Claudia, Matheson Jean and Schomer Donald. Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1995;57:552-558.
22. Wehr, Thomas. The durations of human melatonin secretion and sleep respond to changes in daylength (Photoperiod). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991;73: 1276-1280.
23. Dahlitz M., Alvarez B., Vignau J., English J., Arendt J. and Parkes D.J. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet.* 1991;337:1121-1124.
24. Puig-Domingo M., webb Susan, Serrano J., Peinado M., Corcoy R., Rusalleda J., Reiter R. and de Leiva Alberto. Brief report: melatonin-related hypogonadotropic hypogonadism. *N. Engl. J. Med.* 1992;5:1356-1359.
25. Haimov Y., Laudon M., Zisapel N., Souroujon M., Nof D., Shlitner A., Herer P. y Tzischinsky

- O. Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. *Br Med J.* 1994;309:167.
26. Sack R., Lewy A., Blood M., Keith D. and Nakagawa H. Circadian rhythm abnormalities in totally blind people: incidence and clinical significance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992;74(1):127-134.
27. Arendt J., Aldhous M. y Wright J. Synchronisation of a disturbed sleep-wake cycle in a blind man by melatonin treatment. *Lancet.* 1988;april 2:772-773.
28. Czeisler Charles, Shanahan T., Klerman E., Martens H., Brotman D., Emens J., Klein T and Rizzo J. Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. *N. Engl. J. Med.* 1995;332(1):1-11.
29. Arendt J., Aldhous M. and Wright J. Alleviation of jet lag by melatonin: preliminary results of controlled double-blind trial. *Br. Med. J.* 1986;292:1170.
30. Ehrenkranz J., Tamarkin L., Comite F., Johnsonbaugh R., Bybee D., Loriaux L. and Gordon C. Daily rhythm of plasma melatonin in normal and precocious puberty. *J. Clin. Endocrinol. Met.* 1982;55(2):307-310.
31. Berga S.L., Mortola J.F. y Yen S.S.C. Amplification of nocturnal melatonin secretion in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J. Clin. Endocrinol. Met.* 1988;66(1):242-244.
32. Voordouw B., Euser R., Verdonk R., Alberda B., Jong F., Drogendijk A. Fauser M and Cohen M. Melatonin and melatonin-progestin combinations alter pituitary-ovarian function in women and can inhibit ovulation. *J. Clin. Endocrinol. Met.* 1992;74(1):108-117.
33. Cowen P. Bevan J., Gosden B., and Elliott S. Treatment with beta-adrenoceptor blockers reduces plasma melatonin concentration. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1985;19:258-60.

Dirección del Autor: Ronald González Argüello,
Departamento de Farmacología y Toxicología
Clínica, Escuela de Medicina, Universidad de Costa
Rica. Apdo Postal 2060 San José. Tel 207-4489.
