

Melatonina y su utilidad en la práctica diaria

RESUMEN

La melatonina es una indolamina sintetizada de manera endógena por la glándula pineal, cuya regulación está dada por el ciclo luz-oscuridad. Se le ha atribuido un gran número de propiedades terapéuticas; sin embargo, sólo se ha comprobado su utilidad en el tratamiento del insomnio, la descompensación horaria y su propiedad como antioxidante. Con base en la bibliografía, se sabe que las concentraciones séricas y en líquido cefalorraquídeo varían considerablemente según la edad de las personas, por lo que el descenso en las concentraciones de ésta podría relacionarse con los procesos neurodegenerativos que sufren en especial los adultos mayores. En la enfermedad de Alzheimer se ha estudiado la utilidad de la melatonina para disminuir su progresión; sin embargo, aún falta información que justifique su prescripción en esa enfermedad.

Palabras clave: melatonina, enfermedad de Alzheimer.

Carlos F Pérez-Beltrán¹
Enrique Juan Díaz-Greene²
Federico L Rodríguez-Weber³

¹ Residente de Medicina Interna.

² Profesor titular del curso de Medicina Interna.

³ Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.
Hospital Ángeles Pedregal. Facultad Mexicana de
Medicina de la Universidad La Salle.

Melatonin and its Usefulness in the Daily Practice

ABSTRACT

Melatonin is an indolamine, which has an endogenous synthesis by pineal gland, which is regulated by the light-darkness cycle. It has been attributed many therapeutic properties; however, it has been proved its use in the management of insomnia, jet lag, and its antioxidant function. Based on literature, it is known that serum and cerebrospinal fluid concentrations vary depending on people age, whereby decreased levels of melatonin could be related with neurodegenerative processes undergone mainly older adults. It has been studied the usefulness of melatonin to diminish the development of Alzheimer disease; however, there is a lack of information that justify its use in this disease.

Key words: melatonin, Alzheimer disease.

Recibido: 12 de noviembre 2013

Aceptado: 28 de marzo 2014

Correspondencia: Dr. Federico L Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como
Pérez-Beltrán CF, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber
FL. Melatonina y su utilidad en la práctica diaria.
Med Int Méx 2014;30:419-424.

ANTECEDENTES

Desde el punto de vista farmacológico, se ha reconocido claramente el papel de la melatonina; algunos la consideran medicina naturista y, por tanto, es tomada indiscriminadamente por la población que le atribuye muchos beneficios y ningún o casi ningún efecto colateral.

Por lo anterior, en este artículo revisamos el conocimiento que se encuentra en la bibliografía médica para subrayar el papel de la melatonina como recurso terapéutico y reconocer sus efectos secundarios.

La melatonina es una indolamina cuyas características bioquímicas (lipofílica e hidrofílica) le confieren la capacidad de atravesar las barreras corporales con facilidad, incluida la barrera hematoencefálica^{1,2} y, además, actuar sobre receptores de membrana, citosólicos y nucleares.³

Se identificó por primera vez en extractos de la glándula pineal de bovinos a mediados del siglo XX. Se creía que tenía cierto efecto en la agregación de gránulos de melanina, lo que confería un cambio de coloración dependiente de la luz solar en la piel de las ranas, por lo que se pensó sería útil en el tratamiento contra el vitíligo;¹ sin embargo, con base en los estudios realizados con esta indolamina, se le han atribuido múltiples propiedades ajenas a la pigmentación cutánea, como su utilidad en el tratamiento del insomnio,^{1,2,4,5} el posible efecto neuroprotector contra enfermedades neurodegenerativas,^{2,4-7} como la enfermedad de Alzheimer,⁴ así como su capacidad para resincronizar el reloj biológico, como en la descompensación horaria.^{8,9}

Fisiología y metabolismo

La producción de melatonina ocurre en la glándula pineal y está regulada por el núcleo supraquiasmático, considerado "el reloj biológico"

del organismo (regulador del ciclo circadiano). La oscuridad total es el principal estímulo para su biosíntesis y, por tanto, su concentración en los líquidos corporales se relaciona directamente con el ciclo luz-oscuridad.¹

Se ha detectado mayor secreción de melatonina en periodos de oscuridad total¹ y sus concentraciones disminuyen durante los primeros 30 minutos de exposición a la luz.² De manera fisiológica, muestra un pico en su secreción entre las 2 y las 4 am para después descender gradualmente en la segunda mitad de la noche.¹ Por otro lado, las concentraciones séricas de melatonina varían según la edad del individuo, son mayores en niños entre uno y tres años de edad y alcanzan concentraciones séricas de aproximadamente 325 pg/mL en comparación con las de los adultos jóvenes: en promedio, 10 a 60 pg/mL.¹

Ante la luz, los fotorreceptores retinianos se encuentran hiperpolarizados. Al suprimir totalmente este estímulo, éstos transmiten la señal hacia el núcleo supraquiasmático a través de la vía retinohipotalámica. De aquí se proyectan fibras que descienden por el tallo cerebral hasta la cadena ganglionar cervical superior. Estas fibras ganglionares simpáticas se dirigen a la glándula pineal, donde se libera norepinefrina que actúa sobre receptores beta-adrenérgicos que inducen la síntesis de melatonina^{1,2} y, posteriormente, es liberada a la circulación cerebral y de allí al líquido cefalorraquídeo.

La melatonina es metabolizada principalmente en el hígado por el sistema enzimático del citocromo P-450.² Su principal metabolito es la 6-sulfatoximelatonina, que puede detectarse en sangre y en orina. Administrada por vía intravenosa, se distribuye de manera sistémica rápidamente, con vida media en suero de 0.5 y 5.6 minutos, según la actividad enzimática del individuo.^{1,10} Su excreción principalmente es por vía renal¹ y se lleva a cabo en forma de sulfato.²

Mecanismo de acción

La melatonina ejerce sus acciones farmacológicas mediante dos receptores principalmente: MT1 y MT2.² El primero se distingue por ser un receptor de alta afinidad y el MT2 es de baja afinidad.^{1,4} Ambos receptores se encuentran en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, aunque también se encuentran en ciertos tejidos, como el intestino, el endotelio de vasos sanguíneos y los ovarios.¹ Ambos forman parte de la familia de receptores acoplados a proteínas G que inhiben la adenilato ciclasa.²

La acción en el receptor MT1 genera el efecto promotor de sueño. Por otro lado, a la acción en los receptores MT2 se le atribuyen propiedades cronobióticas, es decir, la capacidad de modificar la fase o periodo del ciclo circadiano.² Con base en esta propiedad cronobiótica, se ha estudiado la utilidad de la melatonina en el tratamiento de distintos padecimientos, como el síndrome de fase retardada del sueño, el síndrome de descompensación horaria y el trastorno por cambios en el turno laboral.²

La melatonina activa las enzimas antioxidantes, incluidas la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa, la glutatión reductasa y la catalasa,⁶ además de facilitar el transporte de electrones a través de la cadena respiratoria mitocondrial, con lo que reduce la pérdida neuronal por apoptosis, la lipoperoxidación, la formación de carbonilos y el daño secundario al ADN.¹¹ Además, la melatonina protege al citoesqueleto neuronal, lo que incluye a los microtúbulos, microfilamentos y filamentos intermedios, que constituyen estructuras esenciales para mantener las diversas formas y funciones neuronales a través de la inhibición de la hiperfosforilación de la proteína Tau.⁷

Se ha vinculado a la melatonina con una gran variedad de procesos celulares, neuroendocri-

nos y neurofisiológicos, entre los que destacan: el ritmo circadiano (inicio del sueño fisiológico y ciclos de sueño-vigilia),^{1,4} la liberación de hormonas cíclicas,⁵ la regulación del sistema inmunológico^{4,12} y como potente antioxidante, lo que se atribuye a su función “barredora” de radicales libres.^{1,4,13} Con respecto a esta última función (antioxidante), por tener gran facilidad para atravesar las barreras corporales, tiene efecto neuroprotector al prevenir el estrés oxidativo en el sistema nervioso central.^{4,14} En 1993 se descubrió el potencial antioxidante de la melatonina contra el hidroxilo (OH), radical libre con alta toxicidad, producto de la respiración aerobia,¹⁵ responsable de más de 50% del daño total celular secundario a radicales libres, que incluye a las neuronas y a las células de la glía. La evidencia hasta el momento apunta a que la melatonina y sus metabolitos actúan en los radicales libres, ejerciendo su acción “barredora” de especies tóxicas reactivas de oxígeno.⁴

Las especies reactivas de oxígeno tienen efecto tóxico en la membrana mitocondrial interna. Esto aumenta el flujo de calcio hacia el interior del organelo, que induce la formación de radicales libres. El mecanismo por el que se atribuye el efecto antioxidante de la melatonina no se ha aclarado por completo; sin embargo, se considera que la melatonina se une a la membrana mitocondrial y estabiliza la fluidez de esa membrana, con lo que se normaliza el flujo de calcio hacia el interior.⁴

Brzezinski señala la ausencia de efectos adversos graves con la ingestión de melatonina a dosis fisiológicas (0.1-0.3 mg/día) y farmacológicas (1-10 mg/día).¹ Entre los efectos secundarios poco frecuentes que se le atribuyen a la melatonina destacan: dolor de cabeza, somnolencia, pesadillas, mareos, depresión, ataques de pánico, dolores estomacales, diarrea y cambios en la presión arterial.

Melatonina y enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es una afección relacionada con el envejecimiento cerebral en la que ocurren procesos neurodegenerativos que se distinguen por la pérdida cognitiva progresiva y alteraciones del comportamiento. Ciertas características histopatológicas en pacientes con enfermedad de Alzheimer delatan la existencia de placas seniles extracelulares, formadas principalmente por proteína β -amiloide y ovillos neurofibrilares intracelulares, mismos que están compuestos principalmente por proteína Tau hiperfosforilada y proteína asociada con microtúbulos. El origen de esta enfermedad continúa siendo incierto, aunque se considera multifactorial. Se han propuesto como factores implicados en la predisposición genética, procesos inflamatorios relacionados con liberación de citocinas, estrés oxidativo y neurotoxicidad por iones metálicos.⁴

Braak y su grupo destacan concentraciones bajas de melatonina en el líquido cefalorraquídeo, así como la pérdida del ciclo circadiano en la secreción de esta indolamina en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Además, se ha observado un descenso progresivo en las concentraciones de melatonina en el líquido cefalorraquídeo a medida que progresa la enfermedad.⁴ Por lo anterior, se sugiere que las concentraciones bajas de melatonina en el líquido cefalorraquídeo pueden servir como un biomarcador temprano en los primeros estadios de la enfermedad de Alzheimer.

Asimismo, se ha sugerido que la pérdida del ciclo circadiano en la producción de melatonina y su descenso en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con enfermedad de Alzheimer son secundarias a la pérdida del ARNm que codifica para el receptor adrenérgico $\beta 1$ y a la regulación a la alza de la expresión genética de la MAO, que provocaría una alteración de la innervación

noradrenérgica y la disminución en las concentraciones de serotonina, que es precursora en la biosíntesis de ésta. La administración complementaria con melatonina ha demostrado mejoría en la ritmicidad del ciclo circadiano y en la memoria de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Por tal motivo, se sugiere que la administración complementaria con esta indolamina podría constituir una posible estrategia para el tratamiento preventivo y sintomático de esta enfermedad.⁴

Proteína Tau

Esta proteína promueve el ensamblaje y la estabilidad entre los microtúbulos en el sistema nervioso central, y esta función está deteriorada cuando sufre hiperfosforilación.

La hiperfosforilación puede tener su origen en múltiples situaciones, por ejemplo, por estrés oxidativo secundario a la existencia de radicales libres. El cerebro de personas con enfermedad de Alzheimer tiene hiperfosforilación de la proteína Tau tres a cuatro veces más que el cerebro de adultos sin esta enfermedad. Además, existe una relación positiva entre el número de ovillos neurofibrilares y el déficit cognitivo en estos pacientes.⁴

En la actualidad se desconoce el porcentaje de las acciones de la melatonina que protegen los organelos celulares del deterioro morfológico y alteraciones fisiológicas. Sin embargo, las acciones combinadas de la melatonina que protegen a las neuronas y a la glía de la destrucción, por su conocido mecanismo de acción, no se observan por algún otro antioxidante fisiológico conocido. Esta capacidad antioxidante y la gran facilidad de atravesar las múltiples barreras corporales, como la barrera hematoencefálica, hace a la melatonina un fármaco importante a considerar en la prevención y tratamiento de la neurodegeneración. Asimismo, se ha documentado el daño al citoesqueleto, secundario a la exposi-

ción crónica de radicales libres⁴ y a la ingestión crónica de antipsicóticos, como el haloperidol y el beneficio atribuido a la melatonina contra estos daños.

Para demostrar la importancia de las concentraciones de melatonina en el sistema nervioso central se realizó un experimento con ratas, a las que se administró haloperidol, vía intratecal, que inhibe a la enzima 5-hidroxiindol-O-metiltransferasa, indispensable en la biosíntesis de melatonina. Se observó que había afectación de la memoria espacial, así como hiperfosforilación de la proteína Tau. Posteriormente se administró melatonina de manera complementaria y simultánea a la administración de haloperidol y se demostró una disminución gradual y parcial en el daño molecular, así como disminución del deterioro en la conducta.^{4,16}

Utilidad de la melatonina en la descompensación horaria

Una revisión que incluyó 10 estudios doble ciego que compararon la capacidad de la melatonina (a dosis de 0.5, 5 y 8 mg) para tratar los efectos adversos generados por la descompensación horaria, en comparación con placebo, efectuados en personas que realizan viajes que atraviesan cinco o más husos horarios, determinó que la melatonina reduce los síntomas a dosis de 5 mg vía oral. No se encontraron diferencias significativas entre la administración de 5 y 8 mg de melatonina. Con respecto a la comparación realizada con dosis de 0.5 y 5 mg se encontró que tienen un efecto similar en la disminución de los síntomas de la descompensación horaria; sin embargo, fue menor el tiempo de latencia para lograr el sueño con dosis de 5 mg.

Asimismo, se reportó que la administración de melatonina justo antes de dormir y de que fueran apagadas las luces durante los vuelos no sólo disminuye el tiempo de latencia del sueño,

sino que también mejora la calidad del mismo y disminuye el cansancio matutino.

Un estudio comparó la administración de melatonina pre y posrégimen (es decir, antes, durante y después de arribar al destino programado) contra posrégimen (después de arribar al destino programado) y contra placebo; se encontró que no hubo diferencia significativa entre la administración de melatonina pre y posrégimen. Sin embargo, la administración de melatonina como posrégimen se relacionó con menor incidencia de descompensación horaria y menores alteraciones del sueño, con $p < 0.005$ y $p < 0.01$, respectivamente. Por lo anterior se concluye que no ofrece ninguna ventaja administrar melatonina como medida profiláctica para evitar los síntomas inducidos por la descompensación horaria. Con respecto al posrégimen, la melatonina mejora la calidad del sueño ($p < 0.05$), disminuye el tiempo de latencia para conciliar el sueño ($p < 0.05$), la somnolencia diurna y la fatiga generada por la descompensación horaria ($p < 0.05$).⁸

CONCLUSIÓN

Con base en la evidencia, la melatonina tiene dos funciones comprobadas, a saber: inductora del sueño y antioxidante.

La utilidad de la melatonina contra el insomnio se atribuye a la reducción que ésta genera del tiempo de latencia del sueño, de los despertares nocturnos y a que además promueve y prolonga la duración y calidad del mismo.

La función antioxidante se debe a la activación de múltiples enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa.

Se han reportado otras cualidades, como su utilidad en pacientes con enfermedad de Alzheimer,

hay estudios que sugieren que la administración de melatonina vía oral disminuye la progresión de esta enfermedad cuando se administra en etapas tempranas; sin embargo, esta función continúa en estudio. El fundamento de esta función en estudio es que la melatonina previene la hiperfosforilación de la proteína Tau, que promueve el ensamblaje y la estabilidad entre los microtúbulos en el sistema nervioso central. Al disminuir o evitar el deterioro de esta proteína se mantiene la estructura del citoesqueleto neuronal con lo que se mantiene el correcto funcionamiento de estas células.

REFERENCIAS

1. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997;336:186-195.
2. Jiménez Genchi A. Actualidades en las aplicaciones clínicas de la melatonina. *Revista Mexicana de Neurociencias*. 2013;14:39-43.
3. Tomás-Zapico C. A proposed mechanism to explain the stimulatory effect of melatonin on antioxidative enzymes. *J Pineal Res* 2005;39:99-104.
4. Lin L. Melatonin in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci* 2013;14:14575-14593.
5. Webb SM. Role of melatonin in health and disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:221-234.
6. Reiter RJ. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review. *J Biomed Sci* 2000;7:444-458.
7. Benítez-King G. Melatonin as a cytoskeletal modulator: implications for cell physiology and disease. *J Pineal Res* 2006;40:1-9.
8. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag (Review). 2009. The Cochrane collaboration.
9. Sack RL. Jet Lag. *N Engl J Med* 2010;362:440-447.
10. Iguchi H. Melatonin serum levels and metabolic clearance rate in patients with liver cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:1025-1027.
11. Hardeland R. Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance. *Endocrine* 2005;27:119-130.
12. Maestroni GJ. The immunoneuroendocrine role of melatonin. *J Pineal Res* 1993;14:1-10.
13. Reiter RJ. Oxygen radical detoxification processes during aging: the functional importance of melatonin. *Aging (Milano)* 1995;7:340-351.
14. Reiter RJ. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin. *Prog Neurobiol* 1998;56:359-384.
15. Tan DX. The pineal hormone melatonin inhibits DNA-adduct formation induced by the chemical carcinogen safrole *in vivo*. *Cancer Lett* 1993;70:65-71.
16. Benítez-King G. Haloperidol causes cytoskeletal collapse in N1E-115 cells through tau hyperphosphorylation induced by oxidative stress: Implications for neurodevelopment. *Eur J Pharmacol* 2010;644:24-31.