

Melatonina: ¿los nuevos brazos de Morfeo?

Ivette Torres Soto

Estudiante de la Lic. en Ciencias Farmacéuticas

Universidad de las Américas Puebla, México.

RESUMEN

La melatonina es la principal hormona de la glándula pineal. La secreción de melatonina desde la glándula pineal queda inhibida por la luz brillante, por lo tanto la menor concentración de melatonina en sangre se observa durante el día. Su mecanismo de acción no está del todo esclarecido, pero dentro de sus efectos más conocidos y estudiados, se encuentra la inducción del sueño, la maduración sexual de las gónadas, la secreción de hormonas del crecimiento, el control del miedo y el balance y la actividad sexual. Por otra parte, se le atribuye una función en lo que se refiere a los efectos de la vejez.

Es ampliamente conocido que existen trastornos del sueño que afectan a un gran porcentaje de la población, los cuales son multifactoriales. Para poder tratar sus síntomas y posologías, anteriormente los fármacos más empleados eran los barbitúricos, sin embargo, las benzodiazepinas los han reemplazado en gran medida, ya que presentan mayor eficacia y cuentan con un margen terapéutico más amplio y por lo tanto, seguro. No obstante, hoy en día existe una nueva opción que aparenta ser la menos riesgosa y mucha más segura que otras terapias. Se trata de la administración de melatonina como un inductor del sueño.

INTRODUCCIÓN

Cada ser humano es diferente, en cuanto a sus hábitos y costumbres. Cada quien cuida a su organismo como aprendió o conforme a lo que éste le pida. Algunos prefieren los alimentos frescos y naturales, otros las carnes rojas, otros más las chucherías y fritangas. Muchas personas están sumamente comprometidas con la práctica de un ejercicio diario, mientras otros prefieren el sedentarismo. Existen individuos abstemios, algunos otros toman alguna copa de vino, quizá otros se sientan más cómodos experimentando la expansión de sus horizontes con el uso de drogas y otros sustancias. Obviamente, surge gran controversia y discusión al analizar las costumbres de nuestros semejantes, porque como se dijo al principio cada uno de nosotros nos regimos por diferentes tendencias y convicciones. No obstante, compartimos una característica que tenemos arraigada desde que nos encontrábamos en el útero de nuestra madre, la necesidad fisiológica del sueño. Éste es un hábito que en menor o mayor medida cada uno de nosotros compartimos, sobretodo porque es una necesidad que tiene nuestro cuerpo, ya que su ausencia nos provoca graves malestares y complicaciones en el desempeño de nuestro organismo.

¿QUÉ ES EL SUEÑO Y CUÁL ES SU FUNCIÓN?

El sueño es el estado de reposo uniforme de un organismo. En contraposición con el estado de vigilia, el sueño se caracteriza por los bajos niveles de actividad fisiológica (presión sanguínea, respiración, latidos del corazón) y por una respuesta menor ante estímulos externos. Existen dos estados de este estado. El primero se conoce como sueño de movimientos oculares rápidos (REM por sus siglas en inglés) o sueño paradójico, sueño desincronizado o sueño D. Mientras que el segundo es el sueño sin movimientos oculares rápidos (NOREM por sus siglas en inglés) o sueño S, el cual se clasifica en 4 fases que difieren unas de otras en las ondas alfa presentes en el electroencefalograma y otros estudios, con datos que pueden variar de un individuo a otro. Sin embargo, algunas de las características del sueño típico nocturno son universales. En primer lugar, los cuatro periodos del sueño D nocturno ocupan alrededor de 90 minutos, un poco más del 20% del total del tiempo. Asimismo, el primer periodo del sueño D aparece pasados 70 o 120 minutos desde el inicio del sueño (1).

Ahora bien, la cuestión más difícil e importante sobre el sueño es conocer su función, puesto que algunos científicos creen que su misión no es biológica y lo consideran un hábito. No obstante, se ha evidenciado que cumple dos funciones biológicas relacionadas con los dos estados del sueño. El sueño NOREM tiende a incrementar después del ejercicio o cuando se tiene hambre u otras circunstancias en las que aumenta la demanda metabólica, por lo mismo es muy probable que juegue un papel importante en la regeneración orgánica y cerebral, facilitando la síntesis de macromoléculas. El sueño REM, por otra parte, puede tener una misión más compleja promoviendo la regeneración de procesos mentales, en especial de facultades mentales superiores, como la fijación de la atención, los mecanismos conscientes, las habilidades cognitivas finas y aquellas que se relacionan con la relación social.

¿CÓMO SE REGULA EL SUEÑO?

Aun así, hábito o necesidad, es ampliamente conocido que existen trastornos del sueño que afectan a un gran porcentaje de la población. Estos problemas se dividen en tres clases, el insomnio, que se caracteriza por la dificultad para quedarse dormido o para permanecer dormido; la hipersomnolencia, que consiste en una demanda grande de sueño o somnolencia durante el estado de vigilia y el sonambulismo (caminar dormido). Los trastornos del sueño son multifactoriales, es decir, que no tienen una única causa. La mayoría de ellos está ampliamente relacionando con factores como el estilo de vida sedentario, la depresión, dolor crónico debido a enfermedades como la artritis, enfermedades crónicas tales como la insuficiencia cardíaca congestiva, necesidad de orinar con frecuencia en la noche, estimulantes como la cafeína, medicamentos recetados, drogas o alcohol, condiciones neurológicas (enfermedad de Alzheimer o síndrome sicorgánico por ejemplo), padecimiento de fobias, etc. Esto ha complicado y fomentado más la investigación en cuanto a su posología y posibles tratamientos. Pero, antes de ahondar en éstos, es indispensable explicar a grosso modo, la manera en que el sueño está regulado.

En la actualidad, la idea que prevalece es que no existe un único centro del SNC que controle el sueño, sino que existe un número de sistemas o centros interconectados,

que se activan mutuamente o se inhiben unos a otros, a través de los neurotransmisores y neuromoduladores, los principales son la serotonina, la noradrenalina, la dopamina, la acetilcolina, la adenosina, la histamina, el GABA, la melatonina y la interleucina (2). I

- **Serotonina**

La participación de la serotonina (5-HT) en el sueño, está basada en estudios que se en realizado bajo la administración del L-triptófano que induce el sueño. La síntesis y liberación de serotonina dependen de la disponibilidad de aminoácidos precursores del L-triptófano, que reduce la latencia de sueño y los despertares nocturnos. Por el contrario, la deficiencia de L-triptófano se asocia a una reducción del sueño.

- **Noradrenalina**

Por otro lado, las neuronas que contienen noradrenalina, cuyos cuerpos celulares se localizan en el locus coeruleus, están muy activas durante la vigilia, pero se encuentran silentes durante el sueño. Recordemos que en un estado de activación intervienen dos áreas cerebrales (cada una con un neurotransmisor propio) que son el locus coeruleus y la sustancia negra. El segundo sistema de activación se localiza en la sustancia negra, cuyas neuronas utilizan un neurotransmisor catecolaminérgico, la dopamina. Este centro está implicado en la coordinación motora y en el tono muscular postural. Los niveles de dopamina son altos durante la vigilia y el recambio disminuye en la transición del estado de despierto a dormido (3).

- **Acetilcolina**

La acetilcolina cerebral también está implicada en la regulación del sueño, en particular en la producción del REM. Parece que un grupo de neuronas colinérgicas en la formación reticular de la protuberancia se encargan del inicio y mantenimiento del NOREM. Las alteraciones en la actividad colinérgica central se asocian a cambios de sueño observados en el Trastorno Depresivo Mayor, que muestran anormalidades importantes en los patrones del REM, entre ellas: acortamiento de la latencia REM (60 minutos), incremento del porcentaje de sueño REM, y un cambio en la distribución del mismo desde la primera mitad de la noche hasta la última.

- **Adenosina**

La adenosina es un nucleósido de purina tiene efectos sedantes e inhibitorios sobre la actividad neuronal. La caféina disminuye el sueño precisamente por el bloqueo del receptor de adenosina. La adenosina aumenta el sueño NOREM (sobre todo en el estadio IV) y también el NOREM. Aún no se identifica el papel de la adenosina en la vigilia.

- **Histamina**

El papel de la histamina en el ciclo vigilia-sueño se identificó en base a observaciones farmacológicas en el mantenimiento de la vigilia y del efecto sedante de los antagonistas de los receptores H1, que en los humanos producen somnolencia. Estos antihistamínicos acortan la latencia del sueño, pero no modifican significativamente el sueño nocturno, por ello es un componente frecuente en los inductores al sueño. El principal problema es que crea una tolerancia rápida al efecto hipnótico. Una teoría postula que hay una vía histaminérgica ascendente que proporciona inervación a la corteza, cuerpo estriado, hipocampo y amígdala, cuyos cuerpos celulares se localizan en el hipotálamo posterior y regiones difusas del mesencéfalo, que en el hombre, participarían del control de la vigilia y en el equilibrio entre vigilia y sueño.

- **GABA**

La principal evidencia que relaciona al Ácido gammaaminobutírico (GABA) con los mecanismos del sueño son las asociaciones entre los receptores gabaérgicos y las benzodiazepinas, que hoy día son los medicamentos hipnóticos de mayor prescripción. Es muy probable que el efecto del GABA sobre el sueño sea indirecto, a través de los otros neurotransmisores que tienen una actividad más específica. Es importante señalar que los receptores GABA están acoplados a canales de Cl⁻, que son inducidos a su apertura cuando el GABA se une a ellos (4).

- **Interleucina**

En el humano, se ha encontrado que la interleucina 1 (IL-1) sérica se eleva en el sueño, sin embargo, aún no se ha postulado ninguna función específica.

- **Melatonina**

La melatonina es la principal hormona de la glándula pineal. Su precursor primario es la serotonina, cuya concentración en la glándula pineal (situada en el techo del diencefalo, entre los tubérculos bigéminos craneales, en la denominada fosa pineal) durante el periodo luminoso es superior a la de cualquier estructura del SNC (5). El nivel máximo de actividad de sus enzimas sintéticas se alcanza durante la oscuridad, por lo tanto el periodo de mayor secreción es por la noche. Es decir, la secreción de melatonina desde la glándula pineal queda inhibida por la luz brillante, por lo tanto la menor concentración de melatonina sérica se observa durante el día. La melatonina se ha estudiado en relación al síndrome afectivo estacional, conocido como depresión estacional o invernal, donde se refieren bajos niveles de melatonina. Ello se debe a que las terminales nerviosas que activan a los pinealocitos son noradrenérgicas y si en la depresión hay bajo nivel de este neurotransmisor, explica la baja producción de melatonina.

¿CÓMO SE TRATAN LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO?

En lo que se refiere al tratamiento de los trastornos del sueño, anteriormente los barbitúricos constituyeron el tratamiento básico para la sedación, así como para la inducción y mantenimiento del sueño, pero éstos pueden provocar tolerancia, dependencia física y tienen un margen terapéutico muy estrecho. Su supuesto mecanismo de acción habla de una interferencia con el transporte de sodio y potasio a través de las membranas celulares, inhibiendo el sistema activador reticular mesencefalo. También suprimen la transmisión polisináptica en todo el SNC y potencian la acción del GABA (6). Debido a esto, las benzodiazepinas los han reemplazado en gran medida, ya que son más efectivos y seguros, al contar con un margen terapéutico amplio. Además, se unen específicamente a estructuras dentro de la membrana de la neurona, contiguas a los sitios de unión del GABA. Ello provoca un incremento de los receptores GABA, intensificando la hiperpolarización. Los receptores de benzodiazepinas sólo se encuentran en SNC y únicamente en neuronas dependientes del GABA. El mecanismo de acción de las benzodiazepinas, aporta la posibilidad de poder monitorearlas, recurso que no se presenta con los barbitúricos. Dentro de las benzodiazepinas más prescritas se encuentran el diacepam, alprazolam, fluracepam, loracepam, triacepam. No obstante, las benzodiazepinas son fármacos y por lo mismo, presentan efectos adversos (somnia, confusión, ataxia y alteraciones en el aprendizaje) y sobretodo, se puede llegar a

desarrollar dependencia psicológica y física si se administran a dosis altas y por periodos prolongados. A su vez, la suspensión abrupta provoca síntomas de abstinencia con confusión, ansiedad, agitación, inquietud, insomnio y tensión (6).

- **Función y efectos de la melatonina**

Por ende, hoy en día existe una nueva opción que aparenta ser la menos riesgosa y mucha más segura que otras terapias. Se trata de la administración de melatonina como un inductor del sueño. Como se mencionó anteriormente, ésta es una neurohormona que regula el reloj biológico del organismo con nomenclatura 5-metoxi-N-acetiltriptamina (véase figura 1). Es importante señalar que el grupo 5-metoxi es el que brinda la afinidad de la melatonina por sus receptores.

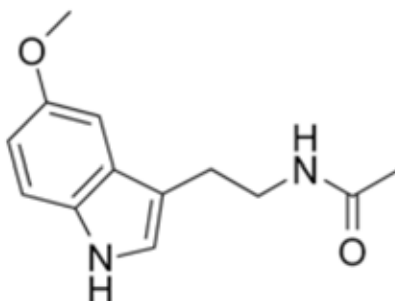


Figura 1. Estructura química de la melatonina (3)

Es una indolamina que tiene como precursor a la serotonina, que ejerce acción mediante receptores distribuidos a nivel cerebral los cuales activan proteínas fijadoras y enzimas como el trifosfato de guanosa, adenilatociclase y fosfodiesterasas a nivel intracelular. El mecanismo intrínseco de acción de la melatonina (tanto endógena como exógena) no se encuentra aún bien dilucidado. Sin embargo, David Suidgen y Stephen T'ourke et. al. proponen que existen dos clases de receptores de melatonina, los MT1 y los MT2 y un posible MT3, mismos que se encuentran acoplados a proteína G y a enzimas adenilato ciclase. Estas hipótesis se han desarrollado gracias al empleo de iodomelatonina (un radioligando), que es un agonista directo de la melatonina. Asimismo han encontrado sitios de unión específicos en diversas zonas discretas del SNC entre los que destacan los tuberales del lóbulo anterior de la hipófisis, el cerebelo, el hipotálamo, y la corteza cerebral. Por otro lado, se investiga la existencia de receptores MT3 tanto en riñón, como en hígado y gónadas. Además, Benitez King revisó la evidencia que apoya que la melatonina interacciona con la calmodulina (proteína necesaria en el desarrollo celular) (7, 8). Esto sugiere que la hormona podría modular rítmicamente muchas funciones celulares. Los efectos de la melatonina sobre el citoesqueleto microtubular sugieren que a bajas concentraciones, los efectos de la hormona sobre el citoesqueleto son mediados por un antagonismo de Ca^{++} - calmodulina (7). A concentraciones farmacológicas ocurre una unión inespecífica a la tubulina que prevalece sobre el antagonismo a la calmodulina. Dado que la melatonina y la calmodulina son estructuras filogenéticamente bien conservadas, la interacción melatonina-calmodulina probablemente represente un mecanismo primario para la regulación y la sincronización de la fisiología celular.

Dentro de sus efectos más conocidos y estudiados, se encuentra la inducción del sueño, ya que es indispensable para disparar la cascada de eventos neuroquímicos y fisiológicos para acceder y mantener este fenómeno a través de la vida cada ciclo de 24 horas. Además, se relaciona altamente con la inhibición de la maduración sexual de las gónadas en la infancia, la secreción de hormonas del crecimiento, el control del miedo y el balance y la actividad sexual. Por otra parte, se le atribuye una función en lo que se refiere a los efectos de la vejez, puesto que al unirse a la calmodulina puede interferir en el crecimiento celular (2).

- **Medicamentos que contienen melatonina**

Los medicamentos comerciales más comunes que llevan a melatonina como principio activo y que se venden sin la necesidad de prescripción médica, son el Benidorm (tabletas sublinguales) y el Cronocaps (cápsulas) y están indicados como inductores y estabilizadores del sueño en pacientes con insomnio temprano (dificultad para conciliar el sueño) insomnio intermedio (despertares espontáneos durante la noche) insomnio tardío (dificultad para mantener el sueño o acortamiento del mismo) y para corregir los ciclos circadianos de sueño y vigilia en pacientes con síndromes de adelanto o retraso en la fase del sueño y en pacientes que sufren cambios de horario por viajes o por actividad laboral (10, 11).

- **Otros posibles usos de la melatonina**

No obstante, hay que recordar que gracias a las otras posibles funciones y efectos que tiene la melatonina, también se estudia su administración para controlar y disminuir los efectos de la migraña, para coayudar en el tratamiento de adicciones (tabaquismo, alcoholismo, etc.), para reducir la ansiedad preoperatoria y mejorar el estado de sedación, en la quimioterapia para tumores sólidos (al unirse posiblemente a la tubulina, impediría la proliferación de células cancerosas), en terapias antidepresivas y para prevenir la eritema (lesiones en la piel después del bronceado) (12). Lamentablemente, estos aún son proyectos y es evidente la necesidad de información sustentada en análisis pre y clínicos para poder brindarle usos terapéuticos tan importantes.

- **Efectos secundarios de la melatonina**

Dentro de los efectos secundarios que se han estudiado, se ha encontrado que la administración de melatonina ha resultado en efectos contradictorios sobre la secreción de gonadotrofinas. Por ende, no es recomendable su administración en niños, ya que la melatonina podría afectar el desarrollo de las gónadas. Diversos estudios han intentado establecer la seguridad del uso de melatonina exógena durante el embarazo sin embargo los resultados han demostrado que existen amplios rangos de variabilidad acorde al número de semanas de gestación. Se sabe que normalmente se incrementan los niveles de melatonina en el organismo mientras aumenta la edad gestacional. Aunado a esto se sabe que la melatonina estimula la producción lútea de progesterona y disminuye la producción de prostaglandinas (13). Otros estudios han demostrado que cuando se administran dosis que van desde los 75 mg a 300 mg diarios la melatonina disminuye la función ovárica y disminuye significativamente los niveles sanguíneos de hormona luteinizante y estradiol. Se desconoce si se excreta en la leche materna.

- **Interacciones farmacológicas de la melatonina**

Dentro de las interacciones medicamentosas más problemáticas y que en un momento, podrían poner en juego la vida del paciente, se establece la administración conjunta con anticoagulantes, antidiabéticos, antidepresivos, anticonceptivos e inmunosupresores. También se ha descrito la interacción con los alimentos ya que la administración conjunta con ellos genera concentraciones plasmáticas superiores y por lo tanto el efecto puede ser mayor. Asimismo, el uso concomitante de betabloqueadores puede inhibir la producción de melatonina endógena; sin embargo este fenómeno no afecta el tratamiento con melatonina exógena (14).

CONCLUSIONES

Como se ha intentado describir, la melatonina es una hormona sumamente importante en nuestro organismo, porque regula muchísimas funciones de manera directa e indirecta. Funciones importantísimas como la división y crecimiento celular, la maduración sexual y los ciclos circadianos. Este punto es el estudiado con mayor énfasis, ya que el estilo de vida de nuestra sociedad ha logrado que los trastornos del sueño tengan un auge impresionante hoy en día. A pesar de que se cuenta con fármacos tales como los barbitúricos y las benzodiazepinas, altamente potentes y efectivos para brindar un tratamiento clínico, es valioso contar con nuevas opciones en este ámbito, ya que estas nuevas propuestas pretenden brindar una mejoría tanto en síntomas como padecimientos así como una mayor seguridad, debido que muchos de los medicamentos cuentan con rangos terapéuticos muy estrechos y provocan tolerancia y dependencia física. No obstante, es necesario tener en siempre presente que el sueño no se encuentra regulado por un único neurotransmisor, sino que existen muchos de ellos (serotonina, dopamina, GABA, acetilcolina, entre otros) que junto con otras sustancias endógenas, hormonas, estados de ánimo, enfermedades y hábitos, producen patologías como el insomnio. Ahora bien, es cierto que la melatonina no tiene reportes de producir dependencia física y sus efectos adversos parecieran ser menores, siempre es recomendable informarse y evitar la automedicación. Además, todavía no se ha ahondado en el análisis del uso prolongado de esta hormona, por lo tanto no podemos tener una certeza del cien por ciento que al ser de origen natural (o sea una sustancia endógena) no causará efectos indeseados. Por otro lado, parece inminente e inevitable el intentar elucidar su mecanismo de acción, porque podría ser una herramienta muy valiosa en la terapéutica de otras condiciones y enfermedades como el cáncer.

Fuentes de referencia:

- 1) Biopsicología.net
Neuropéptidos
“Melatonina”
http://www.biopsicologia.net/fichas/page_404.html

- 2) Gesundheit und Umwelt
Vollrath
Können die elektromagnetischen Felder des Mobilfunks den Melatoninhaushalt beeinflussen?
<http://www.izmf.de/html/de/2523.html>

- 3) Wikipedia the free encyclopedia
Melatonin
<http://en.wikipedia.org/wiki/Melatonin>

- 4) Lehninger
Principles of Biochemistry 4th Edition
Mc Graw Hill: New York,

- 5) Sueño de movimientos oculares rápidos (REM) (conocido también como sueño paradójico, desincronizado o "D")
Sueño sin movimientos oculares rápidos (NREM). Este último a la vez se subclasificado en 4 estadios
<http://es.wikipedia.org/wiki/Sue%C3%B1o>

- 6) Mycek Mary J., Richard A. Harvey, Pamela C. Champe
Famacología 2a Edición
Mc Graw Hill: México 2004

- 7) Benítez-King G
Mecanismo de acción intracelular del neuromodulador melatonina:
Estado actual y perspectivas
Salud Ment 1996; 19(4): 58-61.
<http://www.imbiomed.com.mx/SaludMen/Mev19n4/espanol/Wme64-09.html>

- 8) Sugden David
Melatonin Receptors
Editor Tocris Cookson
<http://www.biotrend.com/pdf/melatrev.pdf>

- 9) O’rourke Stephen T., Hanna Hammad, Phlilipe Delegrance, Elizabeht Scalbert and Paulm. Vanhoutten

“Melatonin inhibits nitrate tolerance in isolated coronary arteries”
British Journal of Pharmacology, 2003, 139
<http://web2.epnet.com/externalframe.asp>

10) Diccionario de Especialidades Farmacéuticas
Facultad de Medicina
UNAM
Benedorm
http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib_vv=6

11) Diccionario de Especialidades Farmacéuticas
Facultad de Medicina
UNAM
Cronocaps
http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib_vv=6

12) Carey, Benedict, Health Sep95, Vol. 9, Issue 5
Overnight sensation
Health Source: Nursing/Academic Edition
Melatonin may cure your insomnia, but will you regret it in the morning?

13) Bravo Diaz, L. y Marhuenda Requena, E
Manual de farmacoterapia
Ediciones Harcourt S.A: Madrid, 2005

14) El Medicamento y la vida humana, rustica
Compilación
Número de Edición: 1ª
Plaza de Edición: BARCELONA, 2005