

Artículo original

Melatonina y neuropatologíasBertha Mariana Reyes-Prieto,¹ Mireya Velázquez-Paniagua,² Bertha Prieto-Gómez²¹ Centro de Ciencias Genómicas.² Facultad de Medicina, UNAM.**Resumen**

La melatonina, secretada por la glándula pineal participa en diversos procesos fisiológicos. A este indol, se le ha atribuido un papel importante en la regulación de procesos rítmicos y es considerado como el mejor reductor endógeno de radicales libres. Algunas enfermedades del sistema nervioso, en particular las degenerativas pueden resultar de la interacción de múltiples factores, entre ellos, el estrés oxidativo propio de la célula, mismo que puede reducirse con la aplicación de melatonina. En esta breve revisión se comenta el uso de esta hormona para reducir algunos síntomas asociados con neuropatologías. Se sugiere que el uso de melatonina debe ser estrechamente vigilado por los posibles efectos secundarios que ésta pudiera tener, particularmente, en el aparato reproductor.

Palabras clave: *Melatonina, neuropatologías, sueño, autismo, Angelman, Parkinson, Alzheimer.*

Summary

Melatonin, secreted by the pineal gland participates in a series of physiologic processes. To this indol it has been attributed an important regulation of the rhythmic processes and it is considered the best endogenous reductor of the free radicals. Some of the diseases of the nervous system, the degenerative ones may result of multiple factors, among them, the ozon oxidative stress of the cell, which melatonin can reduce. Its use, however, must be vigilated due to secondary effects that it can have, mainly on the reproductor apparatus.

Key words: *Neuropathologies, sleep, autism.*

Melatonina, origen, síntesis y secreción. La melatonina (MLT) es una hormona que está presente desde organismos unicelulares hasta los mamíferos. La glándula pineal es la principal fuente de secreción de la MLT, aun cuando también es secretada por sitios como la retina, el intestino, la médula ósea y la glándula harderiana, entre otros.

La síntesis y liberación de la MLT son estimuladas por la oscuridad y suprimidas por la luz. Esta hormona en todas las especies animales incluyendo al hombre, se sintetiza a partir del aminoácido triptófano que es tomado de la circulación y convertido en serotonina, la actividad secuencial de las enzimas: serotonina-acetil-transferasa y de la hidroxindol-O-metiltransferasa convierten a la serotonina en MLT. La información fótica que regula las concentraciones plasmáticas de MLT es transmitida por las vías retino-hipotalámicas al núcleo supraquiasmático y a la glándula pineal (figura 1).

Receptores a melatonina. La melatonina tiene la capacidad de atravesar todas las membranas de la célula. Sin embargo, se han identificado al menos tres tipos de receptores membranales para este indol. En mamíferos se encuentran los ML₁ (alta afinidad) y ML₂ (baja afinidad). Ambos tipos de receptores están acoplados a proteínas G. Además, la MLT parece ser el ligando natural de los receptores nucleares huérfanos de la superfamilia RZR/ROR y a través de ellos, se sugiere que la MLT ejerce funciones inmunomoduladoras.

Funciones de la melatonina. Dentro de las funciones que se le han atribuido a la MLT se encuentran: regulación de ritmos biológicos; regulación neuroinmunológica; modulación del citoesqueleto y actividad oncostática y antioxidante, entre otras.

Papel antioxidante de la melatonina. A la MLT se le han descrito efectos citoprotectores debido a que su naturaleza química le permite entrar a cualquier compartimiento celular y "atrapar", entre otros, a los metabolitos derivados del oxígeno. Además, estimula varias enzimas antioxidantes e inhibe a enzimas prooxidantes, reduciendo así, en forma importante el estrés oxidativo. Se postula que los radicales libres que normalmente se generan en el organismo pueden causar el envejecimiento de la célula y eventualmente su muerte. Se ha sugerido que el daño oxidativo, pudiera ser la primera causa del envejecimiento y de las alteraciones neurodegenerativas presentes en enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

La producción de MLT en el humano es máxima en la infancia, desciende en la pubertad y continúa disminuyendo en el transcurso de los años, de manera que su reducción parece contribuir a incrementar los niveles del estrés oxidativo en los ancianos.

En esta breve revisión se presentarán algunos datos que apuntan un efecto protector de esta hormona.

Efectos protectores de la melatonina. Diversos estudios han demostrado que la MLT es el mejor antioxidante endógeno que existe. Se ha reportado que esta hormona reduce los radicales libres que se forman por el metabolismo celular, los que en su momento llevan al envejecimiento y muerte celular. Así, si la MLT reduce estos radicales bien podría retrasar el envejecimiento y por lo tanto prolongar la vida de las células y del mismo organismo. Es importante señalar que hasta ahora la MLT es única entre los oxidantes conocidos para proteger el ADN nuclear, ya que no hay otros antioxidantes que puedan penetrar hasta el núcleo celular.¹

Actualmente, la MLT se emplea en pacientes con enfermedades neurológicas, varias de ellas asociadas con la edad avanzada. En algunas de estas enfermedades existe dificultad para regular el sueño, lo que se ha asociado con cambios en los niveles plasmáticos de MLT. Así, este indol se ha utilizado en pacientes que no duermen adecuadamente y quienes están afectados de encefalopatías severas.

Melatonina y alteraciones del sistema nervioso

Alteraciones del sueño. En el humano tanto el sueño como la vigilia son regulados por ritmos biológicos, entre los que destaca la secreción de MLT y el funcionamiento correcto, tanto del núcleo supraquiasmático como el de la glándula pineal.

Existen factores externos que producen una alteración importante del ciclo sueño-vigilia, entre ellos debe destacarse el conocido efecto *jet lag*, cambio secundario al cambio del uso horario, que produce una desincronización interna tras modificarse la hora local. Se ha demostrado en sujetos que al utilizar vuelos hacia el Este con al menos 8 horas de diferencia la administración oral de 5 mg de MLT a las 6 de la tarde antes de la partida y al acostarse después de la salida favorece la adaptación al sueño y alivia los síntomas del *jet lag*.²

Hay otros trastornos del sueño como los producidos en personas con trabajos nocturnos y el síndrome hipernictámeral que también pueden ser corregidos por el empleo de MLT.

El síndrome de fase retrasada de sueño se presenta como una desincronización del ritmo del sueño, el que está desfásado dos o más horas del tiempo deseado para dormir, lo que también causa cambios en el horario de despertar. Los sínto-

Sitio y patrón de secreción de melatonina

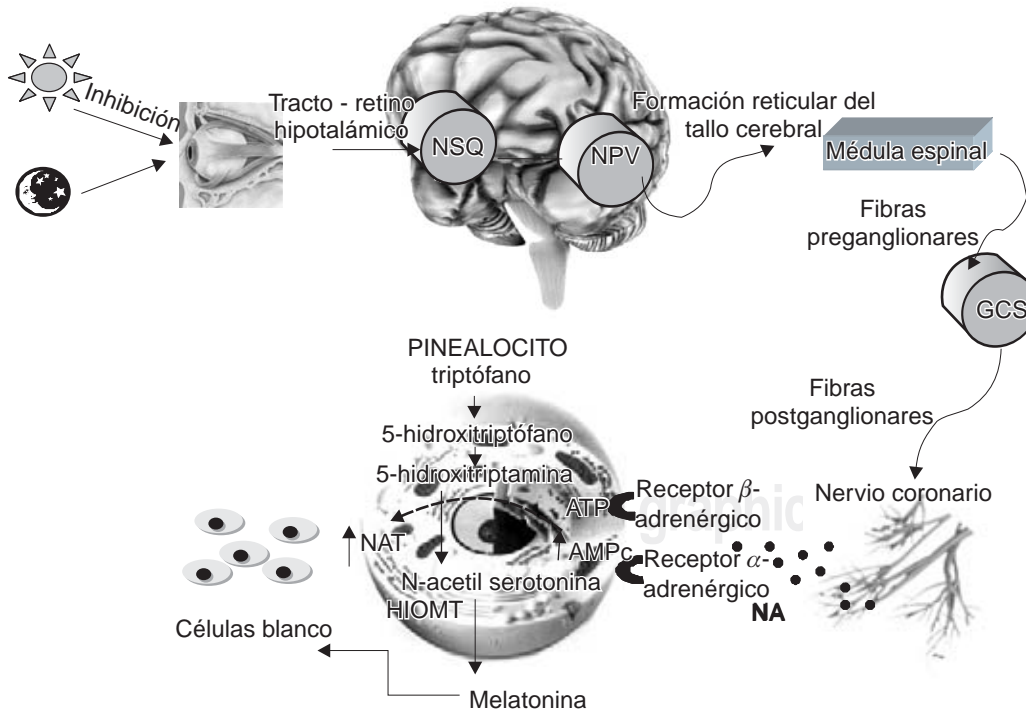


Figura 1. La síntesis de la melatonina, se produce durante la escotofase y se reduce en forma importante durante la fotofase.

mas se pueden iniciar en la niñez o en la adolescencia y se cree que el reloj endógeno que genera el sueño está desincronizado de los factores ambientales.

En los adolescentes puede existir retraso del inicio del sueño, aun cuando la arquitectura y duración del mismo sean normales. El adolescente puede dormir muy tarde en relación al horario normal, pero si a éste se le deja dormir despertará espontáneamente a las 8-9 horas de iniciar su sueño, es el clásico búho de la familia. Este síndrome parece reducirse en forma importante, al reducir la latencia para iniciar el sueño, como fue demostrado en jóvenes con una dosis única de MLT (6 mg).³

En ancianos con insomnio, la MLT ingerida de 30-120 minutos antes de acostarse disminuye la latencia de inicio del sueño y se ha observado que dosis tan bajas como de 0.1-0.3 mg parecen ser tan efectivas como lo son las de 3-5 mg.⁴

En pacientes deprimidos, quienes no duermen en forma adecuada, se ha encontrado que la terapia con MLT mejora en forma importante sus patrones de sueño.⁵

Autismo. El autismo es la enfermedad más común dentro del grupo de trastornos del desarrollo, uno de cada 156 nacimientos es un niño autista, esta tasa es más alta que ningún otro defecto de nacimiento. Los varones tienen cuatro veces más probabilidad de padecerlo que las mujeres. Se caracteriza por una escasa interacción social, problemas en la comunicación verbal y no verbal, actividades e intereses gravemente limitados, inusuales y repetitivos.

Se ha estimado que aproximadamente el 50% de los niños con autismo muestran alteraciones en los patrones del sueño, se sugiere que estos cambios resulten de que las concentraciones de MLT están disminuidas en dichos niños. Panksepp,⁶ menciona que para promover el sueño en niños con autismo debe darse MLT en dosis de aproximadamente 1 miligramo una vez al día y media hora antes del momento habitual del sueño. La MLT se ha usado para inducir el sueño y reducir la cantidad de problemas conductuales y emocionales en algunos pacientes con autismo y con otras alteraciones neurológicas. Sin embargo, aun en Estados Unidos la FDA no ha aprobado esta hormona como medicamento para manejar el autismo, de tal suerte que debe manejarse bajo el propio riesgo del tutor del paciente.

Angelman, síndrome. El síndrome de Angelman (SA) es un trastorno genético con manifestaciones dismórficas, neurológicas y conductuales. Éste se caracteriza por un retraso mental severo, retraso en la deambulación, ataxia y/o temblores de las extremidades, práctica ausencia del lenguaje, microcefalia y frecuentes crisis epilépticas, cara risueña que incluye sonrisas y carcajadas frecuentes aun sin causa aparente. El aspecto de niño feliz, asociado a los movimientos rígidos y falta de lenguaje dio origen, en algún momento, a la denominación del SA como "síndrome de la muñeca feliz".

En los pacientes con SA disminuye la necesidad de dormir, da la idea que el sueño estuviera desorganizado, se tienen ciclos de sueño-vigilia anormales, estos pacientes pueden pasar toda la noche sin dormir y durante el día la fatiga y somnolencia resultantes son claramente manifiestas. Los problemas del sueño pueden aparecer a partir de los primeros meses de vida y persistir durante muchos años.

El uso de MLT como inductor de sueño en niños con SA, ha sido limitado y aún no hay muchos datos que indiquen que esta hormona puede modular los ciclos dormir-despertar en estos pacientes. En el trabajo bien detallado de Zhdanova y cols.⁷ se estudiaron 13 niños con SA y reportan que: los niños con SA tienen niveles bajos de MLT circulante en sangre, tienen problemas para conciliar y mantener el sueño y presentan actividad motriz durante el sueño. La administración de una dosis de 0.3 mg de MLT mejora la calidad del sueño y reduce la actividad motriz, concomitantemente a la mejoría del sueño aumentan los niveles sanguíneos de MLT.

Diversos estudios usando MLT se han realizado para tratar de mejorar la calidad de vida de los niños con SA, sin embargo, la diferencia de edades y de masa corporal, entre otros, no han permitido estandarizar las dosis requeridas de MLT, Wagstaff⁸ comenta que aun cuando no hay una idea clara de cómo la MLT actúa en los niños con SA, ésta sí parece mejorar su sueño y por lo tanto se mejora su atención y conducta durante el día.

Alzheimer, enfermedad (EA). Ésta es una condición crónica que afecta a más de 15 millones de la población geriátrica alrededor del mundo. Es la causa más común de demencia, se caracteriza por una disminución progresiva en la función cognitiva, pérdida de la memoria y un importante deterioro mental, dando lugar a modificaciones conductuales y a una progresiva disminución de la autonomía.

En la EA existe una severa alteración en el ciclo sueño-vigilia, en muchos pacientes existe una agitación nocturna que se caracteriza por una desorganización circadiana, capacidad reducida de mantener la atención sobre estímulos externos, desorganización en el pensamiento y en el habla, alteraciones motoras que incluyen movimientos repetidos y modificaciones en la percepción y emoción. La alteración del sueño se va acentuando con el progreso de la enfermedad, por lo que se argumenta que el sistema cronobiológico de estos pacientes se ha alterado.

Las manifestaciones patológicas de esta enfermedad incluyen placas extracelulares de β -amiloide; según la hipótesis de la cascada amiloidea, el inicio y la progresión de una condición neurodegenerativa crónica en esta enfermedad se inicia con la acumulación en cerebro del péptido beta amiloide y con la toxicidad neuronal subsiguiente, probablemente como resultado de alteraciones vasculares que impiden la eliminación del mencionado péptido⁹ y marañas de neurofibrillas intracelulares que podrían resultar del es-

trés oxidativo y la alteración de fosforilación de proteínas celulares (tau).

Cardinalli y col.¹⁰ han reportado que aproximadamente el 45% de pacientes con enfermedad de Alzheimer presentan alteraciones del sueño y agitación por la tarde-noche. Se ha encontrado una disminución de la secreción de MLT en el líquido cerebroespinal de pacientes con esta enfermedad y algunos autores sugieren que las alteraciones del sueño son el resultado de la pérdida en las conexiones de la pineal con el núcleo supraquiasmático, lo que modifica el ritmo en la síntesis y secreción de la MLT. En algunos pacientes con EA se han encontrado neuronas dañadas del núcleo supraquiasmático, lo que pudiera causar alteración de los ciclos circadianos.¹¹ El tratamiento de pacientes con MLT, mejora el sueño y suprime la agitación en pacientes con Alzheimer, sugiriendo que esta hormona pudiera “enlentecer” la disminución cognoscitiva en estos pacientes.¹²

Así, las alteraciones del ciclo vigilia-sueño observadas en los pacientes con EA se han asociado con un patrón irregular en la secreción de MLT, encontrándose que sus niveles plasmáticos son menores que los que se encuentran en personas sanas de la misma edad. Wu y colaboradores¹³ han mostrado que los niveles de MLT se encuentran disminuidos en el líquido cerebroespinal en pacientes preclínicos de EA quienes aún no han perdido su capacidad cognitiva. Además, los niveles de MLT están significativamente disminuidos en pacientes con EA, quienes portan el genotipo de la apolipoproteína E-épsilon 4/4, (predictor temprano del inicio de la enfermedad). También, se han encontrado disminuidos los niveles de receptores a la MLT en el hipocampo de pacientes con EA.¹⁴

En vista de las alteraciones en la secreción de MLT halladas en los pacientes con EA, algunos de ellos han sido tratados con este indol, encontrando que dosis de 3 mg suministradas oralmente al acostarse mejoraron en siete de diez pacientes en forma significativa la confusión que se presenta en la tarde-noche y que se redujo la variabilidad en el inicio del sueño. Además, hay reportes en los que indican que además se mejora el humor y la memoria.¹⁵

Parkinson, enfermedad (EP). La segunda enfermedad neurodegenerativa después de la enfermedad de Alzheimer. Se caracteriza por la pérdida progresiva de dopamina en la sustancia negra y en el estriado. La muerte del 70% de neuronas dopaminérgicas ocurre antes de que los primeros síntomas aparezcan, lo que dificulta su diagnóstico y tratamiento temprano, de manera tal, que sólo terapias sintomáticas son utilizadas para restaurar el contenido dopaminérgico. El estrés oxidativo y la generación de radicales libres resultantes del deterioro mitocondrial y del metabolismo de la levo-dopa y de la dopamina pueden jugar un papel determinante en la etiología y progresión de la enfermedad.

En muestras *post mortem* de la sustancia negra, en pacientes con EP, se ha observado un incremento en la lipoperoxidación, oxidación de proteínas y cambios en el DNA. La vulnerabilidad de las neuronas de la sustancia negra parece relacionarse con el contenido de neuromelanina, un incremento en el hierro tisular podría potenciar el daño a las neuronas dopaminérgicas, porque su unión a las melaninas produciría un mayor número de radicales libres, y con ello aumentaría la posibilidad de muerte celular.¹⁶

En ratas cuando se administran compuestos como la oxidotóxina neuronal MPTP se elevan los niveles de radicales libres y se causan deficiencias motoras y conductuales tales como acinesia, rigidez y temblor que recuerdan a las alteraciones que presentan los pacientes con EP. En un modelo de animal con MPTP, la MLT redujo la peroxidación lipídica en el estriado, el hipocampo y regiones del mesencéfalo.¹⁷ Un efecto similar fue observado en células cultivadas PC12 en las que además se observó un incremento en enzimas antioxidantes.¹⁸

Asimismo, en la EP se han observado anomalías en el citoesqueleto que comprometen el arreglo de tubulina y proteínas asociadas a los microtúbulos como lo son las MAP1 y MAP2. Benítez y col. han demostrado que la MLT promueve el rearreglo del citoesqueleto, por lo que la MLT pudiera tener un valor terapéutico en el tratamiento de los pacientes con EP.¹⁹

En pacientes con EP la ingesta de MLT aumenta el sueño total y disminuye la actividad nocturna. Las dosis usadas han variado entre 5-50 mg/día y entre 1-10 semanas, indicando que dosis altas de MLT pueden ser bien toleradas por los pacientes con EP y por periodos hasta de 10 semanas. Así, la aplicación de MLT tanto *in vivo* como *in vitro* reduce la degeneración neuronal, probablemente por una reducción en el daño oxidativo, lo que reduciría la aparición de la EP.

Desórdenes convulsivos en niños. Dentro de los trastornos neurológicos más frecuentes, se encuentra la epilepsia, la que afecta a alrededor de 50 millones de personas en todo el mundo. Para el control de las manifestaciones clínicas se han desarrollado un sinnúmero de fármacos, entre los que se encuentra la MLT.

Está bien establecido que hay una estrecha relación entre el sueño y las crisis epilépticas. Así, el sueño puede modificar el registro electroencefalográfico y activar las anomalías paroxísticas cuando existen. La MLT se ha usado en niños pequeños para obtener registros electroencefalográficos que permiten valorar la maduración de la actividad eléctrica cerebral y determinar los patrones de sueño en la infancia. No se han reportado efectos adversos.

En pacientes con epilepsia del lóbulo temporal se han encontrado niveles bajos en sangre de MLT. Se plantea la posibilidad de que la MLT “normalmente” esté inhibiendo a un grupo de células y que cuando este indol disminuye

esas células se “desinhiben” y generan la epilepsia. Se sugiere que la administración de un suplemento de MLT podría restaurar sus niveles normales, con lo que se reduciría la posibilidad de aparición de la epilepsia y disminuiría los trastornos de sueño y el paciente mejoraría. En 6 niños con crisis epilépticas graves, intratables, la administración de 3 mg de MLT, 30 minutos antes de irse a la cama (sin suspender el tratamiento antiepiléptico) mejoró en cinco de ellos el estado convulsivo, en tres, las crisis que se presentaban 3-4 veces por día prácticamente desaparecieron y en los otros dos, las crisis disminuyeron en frecuencia y duración. Todos mejoraron su sueño, su conducta y su comunicación.²⁰

Comentarios. En esta muy breve revisión sobre los efectos que puede tener la MLT, se presentan datos que indican que ésta puede modular y acaso reducir el desarrollo de ciertas patologías neurológicas

La MLT se usa en humanos en dosis diarias, que varían entre 1-3 mg. Se han administrado dosis de hasta 75-300 mg por día por periodos largos y no parece haber alteraciones patológicas. Sin embargo, en ratas de la cepa Wistar hemos reportado que la aplicación crónica de MLT modifica la citoarquitectura testicular,²¹ y que ya a los dos meses de su aplicación, los animales son infértiles y la suspensión del tratamiento con MLT no revierte en su totalidad los cambios observados en los testículos ni la fertilidad. A pesar de que no se pueden extrapolar los resultados obtenidos en el laboratorio al humano, sugerimos que el uso de esta hormona en alteraciones siquiátricas debe ser muy controlado y con vigilancia estrecha en pacientes jóvenes, para evitar efectos secundarios, en particular en el aparato reproductor, y permitir que su integración a la sociedad sea completa.

Referencias

1. Reiter RJ, Pablos MI, Agapito TT et al. Melatonin in the context of the free radicals theory of aging. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 786: 362-378.
2. 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.
3. Yang CM, Spielman AJ, D'Ambrosio P et al. A single dose of melatonin prevents the phase delay associated with a delayed weekend sleep pattern. *Sleep* 2001; 24: 272-281.
4. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM et al. Melatonin treatment for age-related insomnia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4727-4730.
5. Dalton EJ, Rotondi D, Levitan RD et al. Use of slow-release melatonin in treatment-resistant depression. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25: 48-55.
6. Panksepp J, Tatonin ML. The Sleep Master. An emerging role for this over-the-counter supplement in the treatment of autism. <http://www.autism.org/MLTatonin.html> [14.11.2007]
7. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Wagstaff J. Effects of a low dose of melatonin on sleep in children with Angelman syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12: 57-67.
8. Wagstaff J. Sleep problems in individuals with Angelman syndrome. 2nd World Conference of the IASO in Washington DC, USA, 2-5 July, 2003.
9. Zlokovic BV, Deane R, Sallstrom J et al. Neurovascular pathways and Alzheimer amyloid beta-peptide. *Brain Pathol* 2005; 5: 78-83.
10. Cardinali DP, Brusco LI, Liberzuc C et al. The use of melatonin in Alzheimer's disease. *Neuro Endocrinol Lett* 2002; 23: 20-23.
11. Stopa EG, Volicer L, Kuo-Leblanc V et al. Pathologic evaluation of the supraquiasmatic nucleus in severe dementia. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 29-39.
12. Maurizi CP. Loss of intraventricular fluid melatonin can explain the neuropathology of Alzheimer's disease. *Med Hypotheses* 1997; 492: 153-158.
13. Wu YH, Feenstra MG, Zhou JN et al. Molecular changes underlying reduced pineal melatonin levels in Alzheimer's disease: alterations in preclinical and clinical stages. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5898-5906.
14. Savaskan E, Jockers R, Ayoub M et al. The MT2 melatonin receptor subtype is present in human retina and decreases in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2007; 4: 47-51.
15. Brusco LI, Fainstein I, Márquez M et al. Effect of melatonin in selected populations of sleep-disturbed patients. *Biol Signals Recept* 1999; 8: 126-31.
16. Dexter DT, Carter CJ, Wells FR et al. Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease. *J Neurochem* 1989; 52: 381-389.
17. Acuña-Castroviejo D, Coto-Montes A, Gaia MM et al. Melatonin is protective against MPTP-induced striatal and hippocampal lesions. *Life Sci* 1997; 60: 23-29.
18. Mayo JC, Sainz RM, Uría H et al. Inhibition of cell proliferation: a mechanism likely to mediate the prevention of neuronal cell death by melatonin. *FASEB J* 2006; 20: 156-162.
19. Benitez-King G, Ramirez-Rodriguez G, Ortiz L et al. The neuronal cytoskeleton as a potential therapeutic target in neurodegenerative diseases and schizophrenia. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2004; 3: 515-533.
20. Peled N, Shorer Z, Peled E et al. Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders. *Epilepsia* 2001; 42: 1208-10.
21. Gutiérrez RJ, Granados CF, Martínez EC et al. Chronic melatonin application modifies the cytoarchitecture of testis and decreases the sperm number in Wistar rat. *Pharmacology on line* 2006; 3: 422-427.