

Hormona de la oscuridad

Palabras clave: Melatonina, glándula pineal.

Key words: Melatonin, pineal gland.

Recibido: 17/02/2012

Aceptado: 24/05/2012

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/patologiaclinica>

Bárbara Martínez Hiriart,* Yanelis Sánchez Morffiz,* Kenia Urra Torres,* Yanisleisy Daymara Thomas Michell,* Jorge Luis Burgos Sosa*

* Universidad de Ciencias Médicas «Dr. Carlos J. Finlay». Camagüey, Cuba.

Correspondencia:

Bárbara Martínez Hiriart

E-mail: bmh@finlay.cmw.sld.cu.

Resumen

Introducción: La melatonina es secretada por la glándula pineal o epifisis a partir del triptófano, uno de los veinte aminoácidos fundamentales que componen la materia viva. Es inhibida por la luz y estimulada por la oscuridad y se produce sintéticamente en tabletas, aplicándola no solamente en el insomnio, sino también en la anorexia y en la depresión; con acción natural citoprotectora, previene los fenómenos de daño celular y actúa como una sustancia "anti-envejecimiento" celular y orgánico. **Desarrollo:** Se realizó una revisión bibliográfica donde se recopilaron datos actualizados sobre la hormona melatonina. El propósito fundamental fue identificar los principales efectos de la hormona, su relación con el proceso de envejecimiento y enfermedades asociadas.

Introducción

La melatonina es uno de los claros ejemplos de sustancias que han pasado del anonimato más absoluto a convertirse en una "gran estrella" en la investigación farmacológica. La razón es obvia: esta sustancia había sido identificada hacía muchos años en la sangre de diversos vertebrados poiquilotermos, especialmente en peces y anfibios donde su acción más contrastada era producir un aclaramiento de la piel, aunque también estaba muy relacionada con determinados procesos estacionales, como la reproducción. El estudio de la melatonina quedaba, por tanto, restringido a unos cuantos grupos de investigadores dedicados a resolver afanosamente el papel de esta sustancia en la fisiología de los denominados «vertebrados inferiores». El panorama

Abstract

Introduction: Melatonin is secreted by the pineal gland or epiphysis from tryptophan, one of the twenty essential amino acids that constitute the living matter, it is inhibited by light and stimulated by darkness and it is produced synthetically in tablets, not only applied to insomnia, but also in anorexia and depression, with cytoprotective natural action, it prevents the cell damage phenomena and it acts as an "anti-aging" cellular and organic substance. **Development:** A bibliographic review was carried out where an updated data on the Melatonin hormone were collected. The fundamental purpose was to identify the main effects of the hormone, its relationship with the aging process and associated diseases.

cambió cuando se descubrió que la hormona no sólo se encontraba en estos vertebrados, sino en todos (incluido el hombre) y sus acciones se extendían mucho más allá del aclaramiento de la piel de anfibios o el control de los ciclos reproductores.^{1,2}

Por ello, se plantea que fue descubierta realmente en 1969 por Axelrod y colaboradores, quienes la consideraban como una curiosidad, una rara hormona que había en la pineal de todos los vertebrados y que intervenía, sobre todo, en el desencadenamiento de la pubertad. Sin embargo, años más tarde, los aviadores descubrieron que el trastorno que se llama "jet lag" o desfase en el sueño por el cambio del horario se podía curar con tabletas de melatonina, lo cual puso de moda a esta sustancia y aplicada no solamente en el insomnio, sino también en la anorexia y en la depresión. Pero

lo que lanzó al estrellato a esta sustancia fue, sin lugar a dudas, su acción natural citoprotectora, que en muchos casos previene los fenómenos de daño celular o muerte celular y, como consecuencia, actúa como una sustancia «antienvjecimiento» celular y orgánico.³

La melatonina es una indolamina, derivado del indol (hidrocarburo que tiene un anillo hexagonal unido a uno pentagonal *figura 1*) que se produce en la glándula pineal o epífisis a partir del triptófano, uno de los 20 aminoácidos fundamentales que componen la materia viva.⁴

Normalmente, la producción de la hormona por la glándula pineal es inhibida por la luz y estimulada por la oscuridad. Por esta razón ha sido llamada «*la hormona de la oscuridad*» debido a que su secreción alcanza su pico más alto en la mitad de la noche, y gradualmente cae durante la segunda mitad. Debido a sus múltiples usos, se le conoce también como: «la hormona del sueño» o «la hormona de la juventud», entre otros.⁴

En la actualidad, como no hay suficientes estudios que hayan demostrado la seguridad de su consumo prolongado, no está disponible en todos los países. En EEUU, la *Food and Drug Administration* (FDA) no aprueba su uso como fármaco, pero en cambio se comercializa como suplemento dietético. Se comercializa en distintos países de la Unión Europea, pero su venta está prohibida en España.⁵

A pesar de que todavía no existe suficiente evidencia científica sobre los efectos beneficiosos que promete la melatonina, su uso está cada vez más extendido por todo el mundo y su consumo se ha disparado en los últimos años. Con la esperanza de mejorar la salud y prolongar la juventud, miles de personas se tratan con esta hormona. Sus beneficios son objeto de controversia entre los que defienden sus múltiples virtudes y los que recomiendan la prudencia de su uso.⁶

Lo mencionado demuestra cómo aún quedan diversos caminos en el desarrollo y la innovación con el uso de la melatonina. La interesante historia que se conoce y queda por conocer, y los innume-

rables beneficios que aporta a la salud son lo que motivaron la realización del presente trabajo, que tiene como propósito fundamental dar a conocer los principales efectos de la hormona que todavía son tan desconocidos, a pesar de sus múltiples usos. El propósito fundamental fue identificar los principales efectos de la hormona, haciendo énfasis en su relación con el proceso de envejecimiento y enfermedades asociadas.

Desarrollo

La melatonina o N-acetil-5-metoxitriptamina es una hormona encontrada en todos los organismos vivos, en concentraciones que varían de acuerdo con el ciclo diurno/nocturno. Es sintetizada a partir del neurotransmisor serotonina. Se produce, principalmente en la glándula pineal, la cual está localizada en el centro del cerebro, en la superficie dorsal del diencefalo. Participa en una gran variedad de procesos celulares, neuroendocrinos y neurofisiológicos. Una de las características más sobresalientes respecto a la biosíntesis pineal de melatonina es su variabilidad a lo largo del ciclo de 24 horas, y su respuesta precisa a cambios en la iluminación ambiental. Por ello, la melatonina se considera una neurohormona con función pertinente en la fisiología circadiana. Muchos de sus efectos biológicos se deben a su acción sobre receptores de melatonina y, otros más, a su potente acción como antioxidante, el cual juega un papel muy especial en la protección del ADN nuclear y mitocondrial.^{3,7}

En animales superiores, la melatonina es fabricada por los pinealocitos de la glándula pineal, la cual produce la hormona bajo la influencia del núcleo supraquiasmático del hipotálamo, que recibe información de la retina acerca de los patrones diarios de luz y oscuridad.⁸ La glándula pineal de los humanos tiene un peso cercano a 150 miligramos y ocupa la depresión entre el colículo superior y la parte posterior del cuerpo caloso. A pesar de la existencia de conexiones entre la glándula y el cerebro, aquella se encuentra fuera

de la barrera hematoencefálica y está innervada principalmente por los nervios simpáticos que proceden de los ganglios cervicales superiores. A fines de los años 50, Lincoln y colaboradores aislaron la melatonina producida a partir de pinealocitos bovinos y lograron describir su estructura química: 5-metoxi-Nacetiltriptamina.⁹

Si bien durante mucho tiempo se consideró que la hormona era de origen exclusivamente cerebral, en la actualidad se ha demostrado que la biosíntesis del metoxindol también es producida por tejidos de otros órganos como la retina, la glándula harderiana, el hígado, el intestino, los riñones, las adrenales, el timo, la glándula tiroidea, las células inmunes, el páncreas, los ovarios, el cuerpo carotideo, la placenta y el endometrio.⁹

En el *Homo sapiens* se produce una síntesis constante de la hormona, que disminuye abruptamente hacia los 30 años de edad. Después de la pubertad se va produciendo una calcificación llamada «arenilla del cerebro», que recubre la glándula pineal, aunque ésta sigue produciendo melatonina.

Estudios recientes observan que la hormona tiene entre otras funciones (además de la hipnoinductora), la de disminuir la oxidación; por esto su déficit casi siempre va acompañado de efectos psíquicos: insomnio y depresión, mientras que, en la metabolización, el déficit de melatonina parecería tener por contraparte una paulatina aceleración del envejecimiento.¹⁰

Alimentos que poseen precursores de la hormona

Avena, maíz, vino tinto, tomates, cerezas, patatas, nueces y arroz.²

Regulación de liberación de la melatonina

La liberación de melatonina es un proceso de fototransducción, que se estimula en oscuridad a través del ojo, enviando señales nerviosas que, a través del tracto retinohipotalámico, hace escala

por el núcleo supraquiasmático, sale por la médula al ganglio cervical superior y de allí a la glándula pineal. Por tanto, la glándula pineal es un transductor neuroendocrino. La glándula pineal puede detectar algo de luz.¹¹

Los factores que modulan la secreción de la melatonina se pueden dividir en dos grupos bien diferenciados:

Ambientales: fotoperiodo, estaciones del año, temperatura.

Endógenos: estrés y la edad.

Hay tres patrones de secreción de melatonina.

El tipo 1 es el que posee el hámster sirio (un pico brusco).

El tipo 2 es propio de la rata albina y el humano (un aumento gradual hasta alcanzar el pico de secreción)

El tipo 3 es el de la oveja (un aumento gradual, se alcanza el máximo y se mantiene un tiempo hasta que vuelve a disminuir).

La melatonina permite la transducción del mensaje fotoperiódico, informando el día, la noche y la estación del año.¹²

Metabolismo

La serotonina (5'-hidroxitriptamina) alcanza sus mayores concentraciones en la glándula pineal. Los mayores picos se originan en la oscuridad y los menores en las horas de luz. Eso es porque el paso limitante de la síntesis de melatonina es la enzima NAT (N-acetil transferasa). Esta enzima tiene menores niveles de actividad durante el día y mayores por la noche, y es la encargada de pasar la serotonina a N-acetil serotonina. La HOMT (hidroxil-indol metil transferasa) acaba el ciclo con la síntesis de melatonina. Una vez que se estimula, el pinealocito segrega melatonina a la sangre, unida a albúmina (65% de las ocasiones) o libre (35%). La vida media de la serotonina es de 10-15 minutos. Es metabolizada en sangre, hígado o cerebro, entre las 23:00 y las 7:00 del día siguiente de la producción. En el hígado la 6-OH-melatonina pasa

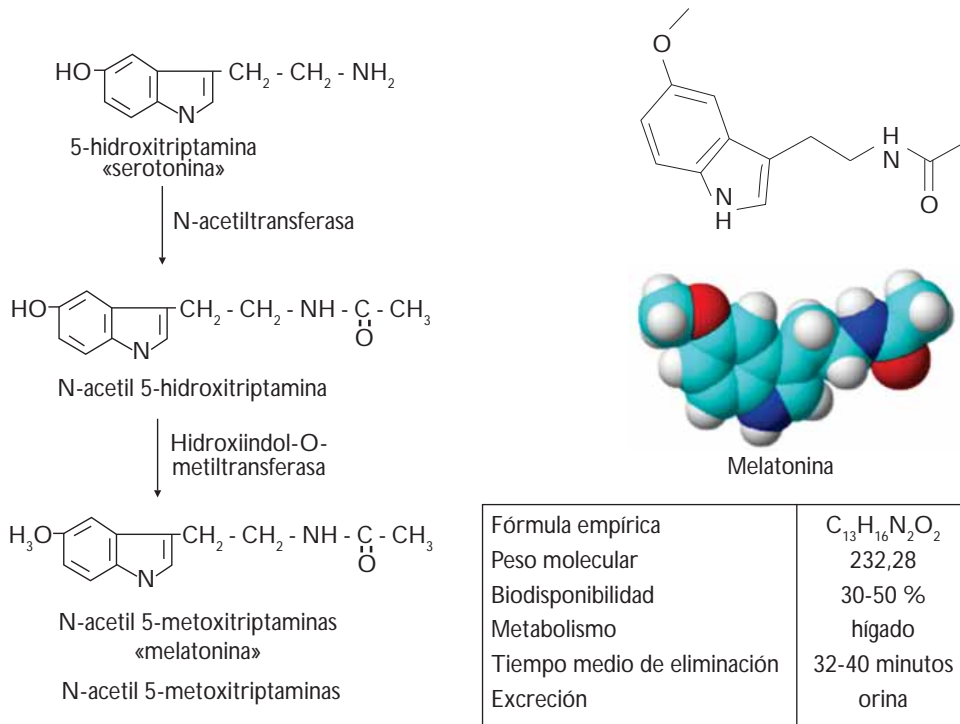


Figura 1. Estructura química de la melatonina. **Imágenes en color en:** www.medigraphic.com/patologiaclinica

a sulfato y glucuronato y va a la orina. En el cerebro pasa a compuestos derivados de la quinoneimina. Las señales hormonales acompañan a las señales nerviosas que llegan a las terminaciones nerviosas del ganglio cervical superior.^{13,14}

Distribución

La melatonina producida en la glándula pineal actúa como una hormona endocrina, ya que es liberada al torrente circulatorio, mientras que la producida en la retina y en el tracto gastrointestinal actúa como una hormona paracrina.¹⁵

Los lugares de acción de la melatonina son: *Neurales:* hipocampo, hipófisis, hipotálamo, retina, glándula pineal y otros. *No neurales:* gónadas, intestino, vasos sanguíneos, células inmunes, y otros.

Rol de la melatonina

Los receptores de esta hormona son específicos, saturables y reversibles. Los lugares de acción

neurales afectan a los ritmos circadianos. Los no neurales afectan a la función reproductora y los periféricos tienen diversas funciones.¹⁵

Se ha visto que los tumores pineales pueden llevar a una pubertad precoz; por ello, la administración depende de la especie y el momento de su tratamiento. La mayoría de los animales tienen ciclos de fertilidad e infertilidad. Hay reproductores de días largos y de días cortos. Los primeros se activan con el aumento de la duración del fotoperiodo, y los segundos por la disminución. La pinealectomía bloquea los efectos de la luz sobre la función gonadal. La administración de melatonina reproduce el fenómeno en los animales pinealectomizados. Los reproductores de días cortos tienen su actividad máxima en invierno. Luego la melatonina no es ni progonadal ni antigonal, sino que es una señal cronológica circulante que informa al organismo del momento en que se encuentra (información de calendario); es una interacción neuroendocrino-reproductor. Estudios recientes han concluido que la administración de la hormona en mujeres peri-

menopáusicas produce una mejora significativa en el funcionamiento tiroidal y los niveles de gonadotropinas, así como una restauración de la fertilidad y la menstruación previniendo la depresión asociada con la menopausia.¹⁶

Los receptores de la hormona parecen ser importantes en los mecanismos de aprendizaje y memoria. Por esto, puede alterar los procesos electrofisiológicos asociados con la memoria, como la potenciación a largo plazo (LTP). Puesto que el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) se suele tratar con metilfenidato (MFD) (el cual causa insomnio en 54% de los pacientes), la melatonina se administra para reducir este efecto secundario. Muchos estudios clínicos indican que su suplementación es un tratamiento efectivo contra las migrañas y las cefaleas, también ha demostrado ser efectiva contra un tipo de depresión y el desorden afectivo estacional (SAD).^{17,18}

Efectos de la melatonina

226

En el sistema inmune. La melatonina influye sobre las enfermedades desencadenadas por fallos del sistema inmunológico como: SIDA, cáncer, envejecimiento, enfermedades cardiovasculares, cambios de ritmo diarios, sueño y afecciones psiquiátricas. Los cambios de ritmos están asociados al «*jet lag*» (pasajeros de viajes transoceánicos), trabajadores de turno de noche y síndrome de retraso de la hora de sueño. Se ha comprobado que reduce el daño en tejidos debido a isquemia, tanto en cerebro como en corazón; sin embargo, no ha sido probado en humanos.¹⁸

Aunque se sabe que actúa sobre el sistema inmune, los detalles permanecen confusos. Tiene receptores en los linfocitos T colaboradores (membrana, citoplasma y núcleo), y producen interleuquina 4, que a su vez provoca la producción de inmunoglobulina A en las células B. También estimula a los fagocitos y T citotóxicos. A concentraciones farmacológicas inhibe la formación de radicales libres en fagocitos.¹⁸

Existen al menos tres razones que avalan la posible eficacia de la hormona como adyuvante en la terapia contra el SIDA porque:

1) Modula el sistema inmune. 2) Es un potente antioxidante, a pesar de que su primer sitio de acción son los receptores de melatonina. 3) Puede ralentizar la replicación del virus VIH.¹⁸

La pinealectomía estimula el crecimiento tumoral desencadenando linfomas, melanomas, carcinoma gástrico, cánceres de mama, próstata, cerebro, colon rectal, hígado, pulmón, páncreas y testículos, además de otros carcinomas como el renal celular y sarcoma de tejido blando (en general cánceres hormona-dependientes). Los mejores efectos se consiguen introduciendo concentraciones fisiológicas bajas que reducen la aparición de estos procesos. En general, se supone que la melatonina influye directamente en el cáncer de mama a través del sistema inmunitario, e indirectamente mediante el sistema neuroendocrino que a su vez regula al inmunitario. El sistema inmune atacaría las células tumorales desactivándolas. La vitamina B12 promueve la actividad metastásica, por lo que se desaconseja tomarla con un tratamiento contra células tumorales. Sin embargo, se necesitan más estudios para corroborar esto.¹⁸

El tratamiento del cáncer. Diversos ensayos en humanos han estudiado los beneficios de la hormona y los efectos secundarios relacionados con distintos tipos de quimioterapias contra el cáncer. No obstante, estos beneficios prematuros son prometedores, se necesitan ensayos controlados de alta calidad antes de llegar a una conclusión firme en esta área. Todavía no es claro si la melatonina reduce de manera segura los efectos secundarios de diferentes quimioterapias sin alterar su eficacia.¹⁸

El sueño y el desfase de horarios. El síndrome de la fase retardada del sueño es una afección que resulta en la demora para conciliar el sueño, a pesar de patrones normales de éste y su duración. Estos resultados son prometedores, se necesitan investigaciones adicionales con estudios más grandes antes de hacer una recomendación más

sólida. Muchos consumidores de melatonina han experimentado un mayor realismo y frecuencia en sus sueños, y mejora de la calidad.¹⁹

La desadaptación horaria («*jet lag*») afecta con frecuencia a los que viajan en avión y cruzan varias zonas horarias. La misma es el resultado de que los ritmos internos del cuerpo se desajustan con el ciclo día-noche de la zona de destino.¹⁹

Existen varios ensayos que investigan el uso de melatonina en niños que padecen de diversos trastornos neuropsiquiátricos, incluidos retardo mental, autismo, trastornos psiquiátricos, impedimento visual y epilepsia. Los estudios han demostrado un menor tiempo para dormir (latencia del sueño) y mayor duración del sueño. Se necesitan ensayos controlados bien diseñados entre poblaciones de pacientes selectos antes de hacer una recomendación más específica.²⁰

Varios estudios en humanos informan que ingerir melatonina por vía oral antes de acostarse disminuye el tiempo necesario para conciliar el sueño («latencia del sueño») en ancianos que padecen de insomnio. También se han reportado mejorías en la calidad del sueño y en el estado de alerta en las mañanas. La mayoría de los ensayos son de breve duración (varios días), por lo que se desconocen los efectos a largo plazo.²⁰

Otras investigaciones han medido los efectos de los suplementos de melatonina en el sueño de individuos saludables. Se han usado una amplia gama de dosis, a menudo por vía oral entre 30 y 60 minutos antes de la hora de dormir. La mayoría de los ensayos son pequeños y breves, y sin un diseño o método de informe riguroso. No obstante, el peso de la evidencia científica sí indica que reduce el tiempo necesario para conciliar el sueño, aumenta la sensación de «somnolencia» y la duración del sueño. Se necesitan mejores investigaciones en esta área.²⁰

Hay estudios limitados de esta hormona en cuanto a su propiedad para mejorar los trastornos de sueño relacionados con la enfermedad de Alzheimer (incluidos la agitación nocturna o la poca

calidad en el sueño de pacientes con demencia). Se ha conocido que los niveles naturales de ésta se alteran en las personas que padecen de la enfermedad; no obstante, es todavía incierto si la suplementación de melatonina es de beneficio. Aún se necesita mayor nivel de investigación.²⁰

Varios estudios en humanos indican que la melatonina por vía oral, iniciada el día del viaje (cercana a la hora de acostarse en el lugar de destino) y continuada por varios días, reduce el número de días necesarios para establecer un patrón de sueño normal, acorta el tiempo necesario para dormirse («latencia del sueño»), mejora el estado de alerta aminorando la fatiga durante el día.²¹

Los niños. Se cuenta con investigaciones limitadas acerca del uso de la melatonina en niños que padecen de trastornos por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), tanto para el tratamiento de dicho trastorno como para el insomnio de quienes lo padecen. Se han reportado efectos benéficos en la calidad del sueño; sin embargo, no se ha notado un efecto en los problemas de comportamiento.²²

En las enfermedades de células, tejidos y órganos. Se ha establecido la teoría de que altas dosis de melatonina pueden aumentar la presión intraocular y el riesgo de glaucoma, maculopatía y miopía relacionadas con la edad, o la lesión retinal. Sin embargo, existe evidencia preliminar de que ésta puede en realidad disminuir la presión intraocular en el ojo y retrasar la degeneración macular, entonces se ha sugerido como una posible terapia para el glaucoma. Se necesitan estudios adicionales en esta área. Los pacientes con glaucoma que toman melatonina deben recibir la supervisión de un profesional de la salud.²³

Varios estudios pequeños han examinado la posible función de la melatonina para evitar las diferentes formas de dolores de cabeza, incluida la migraña, la cefalea en brotes y tipo tensional, y otros síndromes de dolor de cabeza (en personas que padecen cefaleas habituales). Algunas investigaciones iniciales indican posibles beneficios en los

tres tipos de dolor de cabeza, aunque se necesitan estudios controlados bien diseñados antes de llegar a una conclusión.²³

Estudios controlados en pacientes con alta presión sanguínea informan de pequeñas reducciones en la presión sanguínea al tomar melatonina por vía oral o al inhalarla por las fosas nasales (intranasal). También puede disminuir la lesión cardíaca durante la isquemia-reperusión. Se necesita más investigación en esta área antes de poder llegar a una conclusión clara.²³

Un ensayo clínico encontró que cuando se usa melatonina con zinc y la droga para la diabetes, metformina, se pueden mejorar las complicaciones relacionadas con la diabetes, tales como el perfil lipídico deficiente. Sin embargo, también existen evidencias de que la melatonina aumenta los niveles de colesterol. Según estudios preliminares, puede mejorar el sueño en pacientes con asma, por lo que se necesitan más estudios que observen los efectos a largo plazo en la inflamación de las vías aéreas y en la hiperreactividad bronquial antes de recomendar su uso.²³

Efectos generales. Algunos de los efectos que se mencionan a continuación requieren de grandes estudios preliminares, aunque se hayan obtenido resultados favorecedores en algunos pacientes.

- 1) Enfermedad inflamatoria del intestino.
- 2) Enfermedad de Parkinson.
- 3) Síndrome de Rett. Se presume que éste es un trastorno genético que afecta a niñas, y se caracteriza por crecimiento desacelerado de la cabeza y regresión global en el desarrollo que trae consigo trastornos para conciliar el sueño.
- 4) Sarcoidosis.
- 5) Esquizofrenia. En pacientes esquizofrénicos con insomnio se han reportado mejorías en la calidad y profundidad del sueño, menor número de veces que se despertaron durante la noche y aumento en la duración del sueño sin producir resaca en la mañana.
- 6) Trastornos del sueño debido a lesiones cerebrales en la región pineal. Varios casos publicados reportan mejorías en los patrones de sueño de

personas jóvenes con lesiones en el área de la Glándula Pineal del cerebro debido a tumores o cirugías. Dado lo raro de tales trastornos, los ensayos controlados no son posibles. La consideración de administrar Melatonina a tales pacientes debe hacerse bajo la dirección de un proveedor de cuidados de salud.

- 7) Discinesia tardía asociada con el uso de haloperidol (tranquilizante). La discinesia tardía es un efecto secundario potencial de gravedad producto de los medicamentos antipsicóticos, la cual se caracteriza por movimientos musculares involuntarios. Algunos estudios acerca del uso de melatonina en estos pacientes han reportado hallazgos mixtos y muy favorables.
- 8) Trombocitopenia (bajo nivel de plaquetas). Existe mayor conteo de plaquetas después del uso de melatonina en pacientes con bajo nivel de éstas debido a terapias contra el cáncer, desatándose una estimulación de la trombopoyesis.
- 9) Protección contra los daños en la piel causados por los rayos ultravioleta. Presenta propiedades antioxidantes que podrían ofrecer protección. Los resultados son mixtos. Se necesitan estudios adicionales antes de llegar a una conclusión más firme acerca de la eficacia clínica en humanos.
- 10) Trastornos urinarios (micción frecuente, nocturna). Se plantea que la melatonina puede tener efectos benéficos para el alivio de la nocturia en los ancianos.²⁴

Efectos secundarios de la melatonina y advertencias

Con base en los estudios disponibles y el uso clínico, la melatonina, por lo general, se considera segura en las dosis recomendadas para el uso a corto plazo (tres meses o menos). No obstante, los informes de casos presentan inquietudes acerca de los riesgos de anormalidades de coágulos de sangre (particularmente en pacientes que toman warfarina), mayor riesgo de convulsiones y desorientación con sobredosis.²⁵

Los efectos adversos comúnmente reportados incluyen fatiga, mareo, dolor de cabeza, irritabilidad y somnolencia; sin embargo, estos efectos pueden ocurrir a causa del desfase horario (*jet-lag*) y no por la melatonina misma. Puede ocurrir fatiga particularmente con el uso por las mañanas o en dosis más altas, y pueden darse ciclos irregulares de sueño y despertar. También se han observado desorientación, confusión, sonambulismo, sueños y pesadillas vívidos, los cuales se han resuelto después de discontinuar la melatonina. Debido al riesgo de sueño durante el día, se debe tener precaución al manejar u operar maquinaria pesada. La melatonina también puede causar infecciones. Puede ocurrir ataxia (dificultades al caminar y con el equilibrio) con una sobredosis.²⁶

La literatura refiere que la melatonina puede reducir el umbral de convulsiones y aumentar el riesgo de las mismas, especialmente en niños con trastornos neurológicos agudos. No obstante, muchos otros estudios sí informan una menor incidencia de convulsiones con el uso habitual de melatonina. Ésta sigue siendo un área de controversia. Los pacientes que padecen de trastorno convulsivo que toman melatonina deben recibir la supervisión cercana de un profesional médico.²⁷

Se han informado cambios en el humor, incluidos atarantamiento y disforia (tristeza). Se han reportado síntomas sicóticos, incluidas alucinaciones y paranoia, posiblemente a causa de una sobredosis. Los pacientes con depresión aguda subyacente o trastornos sicóticos que toman melatonina deben recibir la supervisión cercana de un profesional de la salud.²⁷

Evitar el uso de melatonina en pacientes que toman warfarina, y otros medicamentos adelgazantes de la sangre o con trastornos de formación de coágulos,²⁶ así como en los que toman medicamentos para reducir la presión sanguínea porque la hormona la disminuye por sí sola, causando males mayores. También debe evitarse su uso en sujetos con aumentos en los niveles de colesterol, arterosclerosis, o en riesgo de enfermedad cardiovascular.²⁸

Se han reportado niveles mayores de azúcar en la sangre (hiperglucemia) en pacientes con diabetes tipo 1 (diabetes dependiente de insulina) que ingieren melatonina porque ésta reduce aún más la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Se recomienda precaución a pacientes con diabetes o hipoglucemia, y a aquellos que toman medicamentos, hierbas o suplementos que afectan el azúcar en la sangre. Podrían ser necesarios la supervisión de los niveles séricos de glucosa por parte de un proveedor médico y los ajustes de medicamentos.²⁹

Se informan que cuando disminuye la melatonina o es ingerida en dosis elevadas disminuyen los niveles de la hormona luteinizante, progesterona, estradiol, hormona de la tiroides (T4 y T3), hormona del crecimiento, prolactina, cortisol, oxitocina y vasopresina. Se han informado casos de ginecomastia (aumento del tamaño del pecho) en los hombres, así como poca motilidad y menor cantidad de espermatozoides.³⁰

Comúnmente se han referido molestias gastrointestinales leves, incluyendo náuseas, vómito o calambres. La melatonina se ha relacionado con un caso de hepatitis autoinmunitaria; también se ha asociado con la activación de los síntomas de la enfermedad de Crohn.²⁹

Se debe evitar la suplementación con melatonina en las mujeres embarazadas o que intentan quedar embarazadas, debido a posibles efectos hormonales. Los altos niveles de la hormona durante el embarazo pueden aumentar el riesgo de trastornos en el desarrollo del feto. En los estudios en animales, se detectó melatonina en la leche materna, por lo que se debe evitar durante la lactancia.²⁰

Advertencias. No se debería tomar melatonina antes de conducir o de manejar maquinaria que requiera gran concentración. Generalmente recomendamos que no se practique la automedicación y que se consulte a un médico antes de cada toma. Recomendación que va dirigida especialmente a aquellas personas que consumen medicamentos de manera habitual.³⁰

Efectos sobre el envejecimiento

El envejecimiento es un estado multifactorial de degeneración y muerte celular en el que intervienen en gran medida los radicales libres por acúmulo lento y progresivo de oxígeno y de nitrógeno en el organismo. Durante las enfermedades neurodegenerativas, la mitocondrias alteradas por el estrés oxidativo, son incapaces de mantener las demandas de energía de la célula, dando lugar a una mayor producción de radicales libres desencadenándose procesos como la apoptosis. Ante esta situación, el uso de melatonina (poderoso antioxidante) es esencial para reducir los efectos de los radicales libres como el hidroxilo (OH[•]) y el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), preferentemente.

Experimentos *in vivo* han demostrado que la administración de melatonina aumenta la actividad de los complejos I y IV de la cadena de transporte electrónico mitocondrial. Para caracterizar este efecto, se han hecho una serie de experimentos *in vitro* en los cuales las mitocondrias se incubaron con t-butil hidroperóxido para inducir estrés oxidativo. Concentraciones bajas de la hormona fueron suficientes para aumentar el contenido mitocondrial de glutatión reducido, y de la actividad de los complejos de la cadena de transporte electrónico. Asimismo, la melatonina aumentó la producción ATP en esas mitocondrias, contrarrestando completamente el daño oxidativo mitocondrial inducido por el t-butil hidroperóxido. Es importante notar que las vitaminas E y C fueron incapaces de recuperar la actividad normal de la mitocondrias tras el daño oxidativo, aun a concentraciones 1,000 veces mayores que las de melatonina.²⁹

Basados en todos los estudios descritos arriba, puede deducirse que la caída en la producción de melatonina con la edad está relacionada con el envejecimiento y el inicio de las enfermedades de la vejez. A su vez, el envejecimiento también deteriora la función pineal, y del resto de los órganos que producen la hormona, lo que decrece su producción con la edad. La melatonina protege

normalmente las células de los radicales libres, pero algunos de ellos escapan produciendo un daño significativo en las células.²⁹ El daño en las neuronas del núcleo supraquiasmático (NSQ), el reloj biológico que regula la síntesis de melatonina en la pineal lleva a una alteración del ritmo circadiano de la melatonina. Se produce entonces menor cantidad de este indol, que protege menos al núcleo supraquiasmático (NSQ), iniciándose así un círculo vicioso que lleva a una caída mucho mayor de melatonina, desapareciendo su efecto protector, con lo que células y tejidos aumentan su susceptibilidad a los agentes oxidativos.

La reducción de la melatonina con la edad disminuye la función neuroendocrina y la eficiencia del sistema inmune.³⁰

Por otro lado, el patrón rítmico de melatonina es esencial para la normal función del organismo. Cuando este ritmo se deteriora, el envejecimiento y las alteraciones asociadas a él aparecen. Si la melatonina proporciona un retraso significativo de las consecuencias del envejecimiento, puede representar un hallazgo muy importante.

En conclusión, la melatonina contrarresta el exceso de radicales libres producidos durante la actividad mitocondrial y depura aquellos que pueden dañar a la mitocondria. Mantiene altos los niveles (más de 85%) de glutatión reducido intramitocondrial, evitando que estos organelos tengan que obtenerlo del citosol. De esta forma aumenta la capacidad de las mitocondrias para producir el ATP requerido para la función celular. Debido a la relación entre daño mitocondrial, envejecimiento y radicales libres, los efectos de la melatonina aquí descritos pueden también explicar las propiedades anti-envejecimiento y antiapoptóticas de la Melatonina.³¹

Otros autores plantean que en la especie humana existen grandes variaciones en la producción de melatonina a lo largo de la vida (además de las variaciones diarias ya señaladas), siendo los niveles más altos en la infancia, declinando luego en la pubertad y, finalmente, disminuyendo considerablemente en la vida adulta.

Los experimentos con animales y con cultivos celulares sugieren que la melatonina puede tener efectos beneficiosos sobre ciertos aspectos del envejecimiento y enfermedades asociadas al mismo. De especial interés son los posibles efectos de la melatonina sobre el sistema nervioso central. Dada su alta lipofilia (atravesada fácilmente la barrera hematoencefálica) y su naturaleza no tóxica, la melatonina puede ser una molécula efectiva e importante en el sistema de defensa antioxidante en el cerebro. Actualmente se dedican numerosos esfuerzos para tratar de averiguar si, como ocurre en el tamo, la melatonina podría inhibir la muerte celular que ocurre en enfermedades neurodegenerativas asociadas al envejecimiento tales como Alzheimer o Parkinson.³¹

Si la disminución natural en la producción de melatonina asociada con la edad es o no responsable de algunos de los síntomas del envejecimiento está aún por demostrar, aunque se han notificado mejoras importantes en la calidad de vida de personas de edad avanzada tras la administración exógena de esta hormona. En cualquier caso, se necesitan más datos experimentales para poder clarificar los posibles lugares y mecanismos de acción, así como estudios clínicos para identificar los posibles efectos secundarios que podría acarrear un tratamiento prolongado con melatonina, especialmente en ancianos y personas enfermas.³¹

Conclusiones

- La melatonina es una hormona que no sólo es sintetizada por la glándula pineal, sino que en este proceso también intervienen diversos órganos como los testículos y la retina.
- La hormona participa en una gran variedad de procesos celulares, neuroendocrinos y neurofisiológicos, pero su principal función consiste en la regulación de los ritmos circadianos (diurno/nocturno).
- Experimentos con animales y cultivos celulares han permitido el descubrimiento de los efectos

beneficiosos y perjudiciales de la indolamina sobre diversos sistemas y órganos de la economía; de especial atención es la degeneración del sistema osteomioarticular y vascular que se produce como consecuencia del envejecimiento y enfermedades asociadas al mismo por déficit de la melatonina, aunque se necesitan más ensayos para proporcionar mejor información en esta área.

- Los efectos adversos comúnmente reportados a la hormona incluyen fatiga, mareo, dolor de cabeza, irritabilidad y somnolencia aunque también se han observado desorientación, confusión, sonambulismo, sueños y pesadillas. Se le recomienda a los pacientes que estén tomando otros medicamento que tengan precaución en su uso, para ello es aconsejable que visite a su médico familiar.

Referencias

1. Arendt J, Aldhous M, Wright J. Synchronization of a disturbed sleep-wake cycle in a blind man by melatonin treatment. *Lancet* 1988; 1 (8588): 772-773.
2. Bellipanni G, Di Marzo A. Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: our personal experience. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1057: 303-402.
3. Boutin J, Audinot V, Ferry G, Delagrèze P. Molecular tools to study melatonin pathways and actions. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26 (8): 412-419.
4. Caniato R, Filippini R, Piovani A, Puricelli L, Borsarini A, Cappelletti E. Melatonin in plants. *Adv Exp Med Biol* 2003; 527: 593-597.
5. Dodick D, Capobianco D. Treatment and management of cluster headache. *Curr Pain Headache Res* 2005; 5 (1): 83-91.
6. Gagnier J. The therapeutic potential of melatonin in migraines and other headache types. *Altern Med Rev* 2001; 6 (4): 383-389.
7. Hardeland R. Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance. *Endocrine* 2005; 27 (2): 119-130.
8. Lewis A. *Melatonin and the Biological Clock*. New York, NY: McGraw-Hill; 2006. p. 7.
9. Lincoln G, Andersson H, Luodon A. Clock genes in calendar cells as the basis of annual timekeeping in mammals - a unifying hypothesis. *J Endocrinol* 2006; 179 (1): 1-13.
10. Maestroni G. Therapeutic potential of melatonin in immunodeficiency states, viral diseases, and cancer. *Adv Exp Med Biol* 2007; 467: 217-226.
11. Zemplán FP, Mulchahey JJ, Scharf MB. The efficacy and safety of the melatonin agonist beta-methyl 6-chloromelatonin in primary insomnia: a randomized, placebo-controlled, crossover clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (3): 384-390.
12. Melatonina y Depresión. *Forum Clin* 2006, web médica realizada por especialistas del Hospital Clínico de Barcelona. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/natural/patient-melatonin.html>.

13. Lazar MA, Werner and Inguar. The Melatonin 6 the, Philadelphia, JB lippincott, 2005. Disponible en: <http://www.dsalud.com/numero835.html>.
14. Vassart G, Dumont JE: The melatonin receptor and the regulation, *Function Endocrinal Rev.* 13: 596,2005. Disponible en: <http://www.lne.es/seccioness/noticias.jspNumEjemplar=1540&pldSeccion=46&pldNoticia=490009>.
15. Lewwy Aj, Wehr TA, Butwin SK, et al. Light Supresses. *Melatonin Secretoria in Humans.* *Science* 2004; 210: 1267.
16. Bosch FX, Robhan T, Schneider A, Frasear I, Pfister H, Castellsagué X et al. Melatonin research update: highlights of the Barcelona international conference. *J Clin Pathol* 2004; 54: 163-175.
17. Archivo médico 2004 disponible en: <http://www.cesdepu.com/decretos/28791-S.17-JUL-2000.htm>.
18. Salud hoy – Actualizado febrero de 2003. Disponible en: <http://www.saludhoy.com/htm/exam/articulo/citolog2.html>.
19. Arnheim H, Erlich H. Polymerase Cain reaction strategy. *Ann Rev Biochem* 1999; 61: 131-156.
20. Dodick D, Capobianco D. Treatment and management of cluster headache. *Curr Pain Headache Resp* 2005; 5 (1): 83-91.
21. Jastreboff AM, Cymet T. Role of human melatonin in the development of and malignancy. *Postgrad Med J* 2002; 78: 225-228.
22. MedNews 2005. Disponible en: <http://www.ampersandisi.com/ginecowed/cancer.htm>.
23. Christopher P. Human Mealtonin Type 16 early. *N Engl J Med* 2006; 2 (3): 310.
24. Senties MH, Estañol VB. Cefalea en racimos. *Med UIS [internet]* 2009 sept-dic [citado 25 ene 2012]; 22 (3). Disponible en: [file:///G:/LILACS%20-%20Resultado%20de%20la%20b%20C3%20Asqueda%20\(p%20C3%A1gina%20\)29.html](file:///G:/LILACS%20-%20Resultado%20de%20la%20b%20C3%20Asqueda%20(p%20C3%A1gina%20)29.html)
25. Mesa VMC, Rueda MM, Zayas CR, Sicard SD, Groot RH. Acción protectora de la melatonina sobre células mononucleares de sangre periférica humana sometidas a radiación gamma Co60. *Univ Sci; [internet]*. 2009 ene-abr [citado 25 ene 2012]; 14 (1). Disponible en: [file:///G:/LILACS%20-%20Resultado%20de%20la%20b%20C3%20Asqueda%20\(p%20C3%A1gina%20\)1.htm](file:///G:/LILACS%20-%20Resultado%20de%20la%20b%20C3%20Asqueda%20(p%20C3%A1gina%20)1.htm)
26. Bastos FF. Melatonina, isoenzimas de glutaciona S-transferases e estresse oxidante em pacu *Piaractus mesopotamicus*. Rio de Janeiro [internet]. 2010 [citado 28 ene 2012]. Disponible en: [file:///G:/LILACS%20-%20Resultado%20de%20la%20b%20C3%20Asqueda%20\(p%20C3%A1gina%20\)1.htm](file:///G:/LILACS%20-%20Resultado%20de%20la%20b%20C3%20Asqueda%20(p%20C3%A1gina%20)1.htm)
27. Reis LC, Gomes R, da Silva SA, Borges CJ, de Souza L, Spadaro F, Santos MB, Collus OL. Alterações metabólicas e da bioquímica plasmática após pinealectomia em ratos. *Rev Med Minas Gerais [internet]*. jul.-sept. 1996. [citado 28 ene 2012]; 6 (3) [file:///G:/LILACS%20-%20Resultado%20de%20la%20b%20C3%20Asqueda%20\(p%20C3%A1gina%20\)1.htm](file:///G:/LILACS%20-%20Resultado%20de%20la%20b%20C3%20Asqueda%20(p%20C3%A1gina%20)1.htm)
28. Aktas AT, Yildirim A, Nergiz Y, Akkus M. Protectores de la Melatonina en el Daño por Torsión y Destorsión Testicular en Ratas Sprague-Dawley. *Int J Morphol [internet]*. 2011 Mar [citado 28 ene 2012]; 29 (1). Disponible en: [file:///G:/LILACS%20-%20Resultado%20de%20la%20b%20C3%20Asqueda%20\(p%20C3%A1gina%20\)1.htm](file:///G:/LILACS%20-%20Resultado%20de%20la%20b%20C3%20Asqueda%20(p%20C3%A1gina%20)1.htm)
29. Saad Krime, R Luiz Carlos. Influência da melatonina sobre o desenvolvimento corporal e ósseo de ratos. *Rev Med Minas Gerais [internet]*. out-dez 2004, [citado 28 ene 2012]; 4 (4). Disponible en: [file:///G:/LILACS%20-%20Resultado%20de%20la%20b%20C3%20Asqueda%20\(p%20C3%A1gina%20\)1.htm](file:///G:/LILACS%20-%20Resultado%20de%20la%20b%20C3%20Asqueda%20(p%20C3%A1gina%20)1.htm)
30. Ferreira da Silva C et al. Melatonina: modulador de morte celular *Rev Assoc Med Bras [internet]*. 2010. [citado 28 ene 2012]; (6): 715-718. Disponible en: [file:///G:/LILACS%20-%20Resultado%20de%20la%20b%20C3%20Asqueda%20\(p%20C3%A1gina%20\)1.htm](file:///G:/LILACS%20-%20Resultado%20de%20la%20b%20C3%20Asqueda%20(p%20C3%A1gina%20)1.htm)
31. Fchs Luiz Portugal G et al. Ação da melatonina sobre a apoptose e fator de crescimento endotelial vascular no córtex da adrenal de ratas pinealectomizadas. *Rev Bras Ginecol Obstet. [internet]*. 2010. agos [citado 25 ene 2012]; 32 (8). Disponible en: [file:///G:/LILACS%20-%20Resultado%20de%20la%20b%20C3%20Asqueda%20\(p%20C3%A1gina%20\)1.htm](file:///G:/LILACS%20-%20Resultado%20de%20la%20b%20C3%20Asqueda%20(p%20C3%A1gina%20)1.htm)