

Actualidades en las aplicaciones clínicas de la melatonina en trastornos del sueño

Jiménez-Genchi Alejandro,* Guarneros-Roniger Daniela D,* Barrera-Medina Andrés,* Laurel-Gardeazábal Itzna E*

* Clínica de Sueño, Servicios Clínicos. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. México, D.F.

Revista Mexicana de Neurociencia

Enero-Febrero, 2013; 14(1): 39-43

INTRODUCCIÓN

Aunque la melatonina se identificó hace poco más de 50 años, sigue siendo una molécula fascinante cuyas propiedades aún no terminan de conocerse. En particular, el conocimiento de sus efectos sobre el sueño se ha incrementado ostensiblemente en la última década, de tal manera que su utilidad en la práctica clínica es ahora más clara. El presente trabajo, sin pretender ser una revisión exhaustiva, aborda el uso clínico de la melatonina en el tratamiento de algunos trastornos del sueño.

SÍNTESIS, METABOLISMO Y MECANISMO DE ACCIÓN

La melatonina (N-acetyl-5-metoxitriptamina) es una hormona indolamina, lipofílica e hidrofílica cuya mayor producción se lleva a cabo en la glándula pineal. Su precursor, el triptófano, es convertido en serotonina, la cual se somete a acetilación (N-acetylserotonina) y fi-

nalmente es transformada en melatonina.¹⁻³ Su secreción tiene un ritmo circadiano; en los seres humanos hay una mayor secreción de melatonina durante la noche y disminuye en los primeros 30 minutos de exposición a la luz del día.⁴

El estímulo para la producción de melatonina es la ausencia de luz. Esta información recibida en la retina es conducida hacia el núcleo supraquiasmático (NSQ) a través del tracto retinohipotalámico. El trayecto posterior es a través de fibras que descienden por el tallo cerebral hasta la cadena ganglionar cervical superior. Luego, las fibras ganglionares simpáticas alcanzan la glándula pineal, donde se libera norepinefrina que al unirse a los receptores beta adrenérgicos regulará la síntesis de melatonina.⁵

Una vez producida, la melatonina no se almacena, sino que pasa a la circulación sanguínea cerebral y el líquido cerebroespinal, mostrando una vida media inicial de 2 minutos y otra más de 20 minutos. El metabolismo de la melatonina se lleva a cabo fundamentalmente en el hígado por el sistema enzimático P 450.

RESUMEN

La melatonina es una hormona indolamina producida por la glándula pineal y cuya secreción determinada por la ausencia de la luz sigue un ritmo circadiano. A través de su unión a los receptores MT1 y MT2 en el núcleo supraquiasmático ejerce sus efectos de promoción del sueño y cronobióticos. Estas propiedades le confieren utilidad clínica en el tratamiento del insomnio, el síndrome de fase retrasada de sueño, síndrome de Jet Lag y posiblemente en el trastorno por cambios de turno laboral. Asimismo, se ha documentado su uso en una parasomnia conocida como trastorno de conducta en sueño MOR. Existen otros fármacos agonistas de los receptores a melatonina como el ramelteon, agomelatina y tasimelteon con efectos sobre el sueño similares a los producidos por la melatonina.

Palabras clave: Melatonina, sueño, trastornos del sueño.

Trends in clinical applications of melatonin in sleep disorders

ABSTRACT

Melatonin is an indolamine hormone produced by the pineal gland and its secretion follows a circadian rhythm determined by the absence of light. Chronobiotic and sleep promotion effects of melatonin are exerted through its binding to MT1 and MT2 receptors in the suprachiasmatic nucleus. These properties underlie its clinical applications in the treatment of insomnia, delayed sleep phase syndrome, jet lag, and maybe shift work disorder. Likewise, melatonin has been used for the management of REM sleep behavior disorder. There are several agonist drugs of melatonin receptors such as ramelteon, agomelatine and tasimelteon which have shown to produce similar effects to those found with melatonin.

Key words: Melatonin, sleep, sleep disorders.

(isoenzimas CYP1A2 y CYP1A1). Para su eliminación primero es hidroxilada y luego excretada en la orina como sulfato.⁶

Algunos de los principales efectos de la melatonina son mediados por su acción sobre los receptores MT1 y MT2; ambos pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G que inhiben la adenil ciclase.⁷ La acción sobre cada uno de estos receptores produce resultados distintos. El efecto promotor de sueño es mediado por la unión de la melatonina a los receptores MT1 en el NSQ al inhibir la actividad de éste. En cambio, al unirse a los receptores MT2, tiene propiedades cronobióticas, es decir, que es capaz de modificar la fase y/o el periodo del reloj circadiano.^{6,8}

USO CLÍNICO DE LA ACTIVIDAD CRONOBÍOTICA DE LA MELATONINA

En condiciones fisiológicas, la alternancia de periodos de vigilia con periodos de sueño es determinada por el NSQ.⁹ Vigilia y sueño se suceden en ciclos de aproximadamente 24 horas o circadianos (del griego *circa diem*), sincronizados con el ciclo de luz-oscuridad. Otros ritmos también generados en el NSQ son el ritmo de temperatura, el de cortisol y el de melatonina.

Si bien en el humano, el periodo mayor de sueño y la producción de melatonina se expresan predominantemente en condiciones de oscuridad, la relación entre el sueño y la melatonina va más allá de una simple coincidencia temporal.

La melatonina mediante sus propiedades cronobióticas posee la capacidad de sincronizar la "hora" del reloj biológico.¹⁰ La administración de melatonina sintética durante las últimas horas de un periodo típico de sueño o en la mañana produce un retraso de fase; mientras que la toma de melatonina por la tarde produce avances de fase. En otras palabras y en relación con el ritmo de sueño, ingerir melatonina por la mañana podría inducir un retardo en la aparición del siguiente episodio de sueño; por el contrario, administrar melatonina en la tarde promovería el inicio del sueño antes del horario habitual.

Estas propiedades cronobióticas de la melatonina tienen una aplicación práctica directa en diferentes condiciones como el Síndrome de Fase Retrasada de Sueño, el Síndrome de Jet Lag y posiblemente en el Trastorno por Cambios de Turno Laboral.¹⁰⁻¹²

En el Síndrome de Fase Retrasada de Sueño (SFRS) el periodo mayor de sueño está retrasado con respecto al periodo de oscuridad (*Figura 1*), de tal forma que la queja del paciente es el tiempo prolongado que le toma

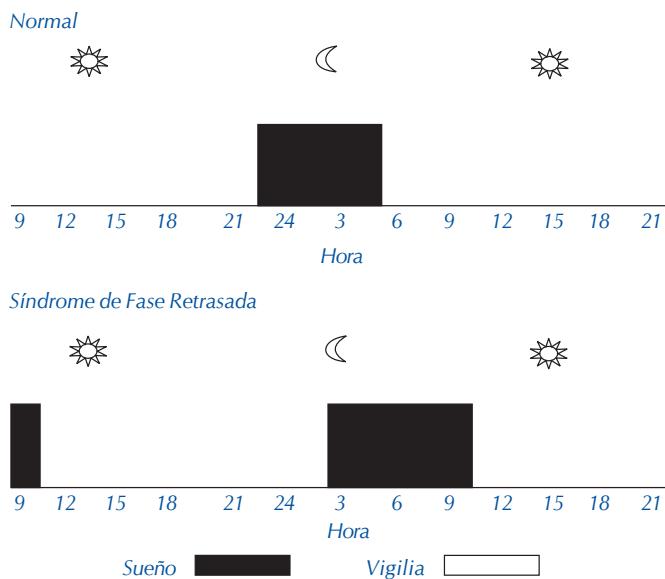


Figura 1. Sincronía entre el ritmo vigilia-sueño y el ciclo luz-oscuridad.

empezar a dormir; de la misma manera, la hora de despertar está retrasada. Se puede decir que la duración del dormir no está alterada, sino la congruencia entre los horarios de sueño y el ciclo luz-oscuridad, lo cual determina un desajuste con las demandas sociales (trabajo, escuela, etc.). En estos casos el uso de melatonina ha probado ser eficaz y bien tolerado. El horario de administración recomendado para producir avances de fase es aproximadamente 5 a 7 horas antes de la hora habitual para dormir del paciente. Las dosis que se han empleado varían entre 3 y 5 mg.^{10,11}

En el Síndrome de Jet Lag (SJL), la pérdida de concordancia entre el ciclo vigilia-sueño y el de luz-oscuridad es determinado por el cambio de zonas horarias resultante de un viaje transmeridional. Las molestias más comunes incluyen el insomnio, somnolencia, molestias gastrointestinales y un funcionamiento diurno disminuido. Entre más zonas horarias se atraviesen, mayores son las molestias; además, los viajes hacia el este generan más dificultades debido a que implican el avance de ritmos circadianos y de los horarios de sueño y vigilia. En el SJL, la melatonina es también una de las opciones terapéuticas mejor estudiadas. De acuerdo con varios estudios, la ingestión (entre 0.5 a 10 mg) a la hora de acostarse, en los tres días previos al vuelo, así como durante los cinco días siguientes en el lugar de destino, aminoran significativamente las molestias.^{10,11}

El trastorno por cambios de turno laboral se caracteriza por la presencia de insomnio o somnolencia relacionada con el desempeño de actividades laborales en

horarios que normalmente están destinados para el dormir. Aunque hasta una quinta parte de la población productiva labora con cambios de turno, es solamente una proporción de ella la que sufre de este trastorno en el dormir; sus implicaciones más importantes incluyen un incremento en el riesgo de accidentes laborales y de tránsito. En este trastorno, algunos estudios han encontrado que la administración de melatonina antes del episodio de sueño diurno puede mejorar la duración y calidad de éste.^{11,12}

LA MELATONINA COMO PROMOTOR DEL SUEÑO

Ya en sus primeros reportes sobre las propiedades de la melatonina, Lerner hizo referencia a sus efectos soporíferos. Sin embargo, fue casi diez años después que se documentaron, mediante mediciones objetivas, algunos de sus efectos sobre el sueño.¹³ Desde entonces se han realizado numerosos estudios al respecto, en poblaciones con diferentes características, desde sujetos voluntarios sanos hasta pacientes con demencia de Alzheimer. Dos meta-análisis recientes^{14,15} proporcionan un panorama general sobre los cambios que produce la melatonina en el sueño. Como puede apreciarse en la *tabla 1*, su efecto más sobresaliente es reducir la latencia de sueño, mientras que en la duración del dormir y la eficiencia del sueño produce incrementos pequeños.

La información acumulada en la última década ha ayudado a esclarecer el lugar que puede ocupar la melatonina en el tratamiento del insomnio. Por un lado, la investigación con fármacos agonistas selectivos de los receptores a melatonina ha mostrado que estos producen de manera consistente un acortamiento de la latencia de sueño en pacientes con insomnio.^{16,17} Por otra parte, varios ensayos clínicos realizados en Europa con una formulación de melatonina de liberación

prolongada han reproducido la mejoría en el inicio del dormir, pero además han encontrado que mejora significativamente la calidad del dormir y la calidad de la vigilia a la mañana siguiente;¹⁸ estos estudios se han realizado en pacientes mayores de 55 años con insomnio crónico.¹⁹

Tomados en conjunto, estos datos parecen respaldar la hipótesis que sugiere que la melatonina al traducir la señal de oscuridad, facilita la aparición y desarrollo adecuado de las actividades y/o funciones nocturnas, que en el caso del ser humano corresponden al dormir.

LA MELATONINA EN EL TRASTORNO DE CONDUCTA DEL SUEÑO MOR

El trastorno de la conducta del sueño MOR (TCSMOR) es un padecimiento durante el cual el paciente dormido aparece actuar sus ensoñaciones. El contenido de los sueños frecuentemente es de tipo violento y los movimientos pueden ser simples o complejos incluyendo el hablar, cantar, sujetar, estrangular o saltar en la cama. La prevalencia aproximada del TCSMOR es de 0.5%, afectando hasta en 82-88% al sexo masculino, generalmente mayores de 50 años.²³ Aunque la aparición de este comportamiento nocturno es muy llamativo,²⁴ el diagnóstico puede demorar hasta cinco años.

Existen dos tipos de presentación:

- 1) El idiopático, que aparece en ausencia de enfermedades neurológicas; y
- 2) La forma secundaria, que se asocia a narcolepsia, enfermedad de Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy, la atrofia de sistemas múltiples, malformación de Chiari, enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebelosa y epilepsia. El TCSMOR también se

Tabla 1
Efectos de la melatonina sobre el sueño en comparación con fármacos agonistas del receptor de benzodiacepinas

	Melatonina (Buscemi N, 2005) ¹⁴	Melatonina (Brzezinski N, 2005) ¹⁵	BZD (Smith M, 2002) ²⁰	BZD (Holbrook A, 2000) ²¹	BZD (Buscemi N, 2007) ²²
Latencia de sueño (min)	- 11.7	- 7.5	- 14.4	- 4.2	-10.0
Eficiencia de sueño (%)	+ 2.5	+ 2.2	-	-	+ 7.4
Duración del sueño (min)	+ 9.6	+ 12.8	+ 40.5	+ 61.8	+ 32.7

Los valores numéricos corresponden al cambio en la media con respecto a la evaluación basal. **BZD:** fármacos agonistas del receptor de benzodiacepinas.

puede presentar como consecuencia del tratamiento con inhibidores selectivos de la recapatura de serotonina (por ejemplo, fluoxetina) y antidepresivos tricíclicos. Algunas otras sustancias relacionadas con la aparición de TCSMOR incluyen la selegilina, atenolol y tramadol.

El tratamiento se considera sintomático y su fin es reducir el riesgo de lesión tanto del paciente como de su compañero de cama. El fármaco de primera elección es el clonazepam (dosis 0.5-4.0 mg), sin embargo, está contraindicado en presencia del síndrome apnea del sueño y demencia.^{23,24} El medicamento de segunda línea es la melatonina, que ha mostrado eficacia tanto en el TCSMOR secundario como idiopático (tasa de respuesta entre 71-83%). Entre los efectos secundarios se ha reportado somnolencia diurna y cefalea matutina (ambas en 13%).^{24,25} Se inicia con 3 mg llegando hasta 12 mg tomándolos 30 min antes de acostarse. Aunque el mecanismo por el cual ejerce la mejoría es desconocido, se ha observado una recuperación en la duración de la atonía propia del sueño MOR y se ha propuesto que normaliza el ciclo circadiano.^{26,27} Al suspender la melatonina, el tiempo de reinicio de los síntomas es más largo llegando a presentarse en algunos casos la remisión a dos años.^{27,28}

FÁRMACOS AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE MELATONINA

Ramelteon

De los agonistas melatoninérgicos, el primero en desarrollarse fue el ramelteon (RMT), el cual fue aprobado por la FDA en el año 2005 para el tratamiento del insomnio.²⁹ Este fármaco (no disponible en México) es un agonista de los receptores MT1 y MT2. En comparación con la melatonina, el RMT tiene mayor absorción en los tejidos y posee una vida media de 1 a 2 horas, siendo metabolizado en el hígado por el citocromo P 450 (CYP 1A2, CYP 2C y CYP3A).³⁰

El mayor efecto del RMT es la promoción del inicio del sueño. Lo anterior se demostró en un estudio doble ciego en el que el RMT (8 mg/día) redujo significativamente la vigilia (incluyendo la vigilia de los despertares durante la noche) e incrementó el tiempo total de sueño medidos por polisomnografía. El aumento en la duración del sueño fue a expensas de una reducción en las fases N1 y N2.³¹ Se ha propuesto que también posee propiedades cronobióticas, por lo que podría tener un lugar como tratamiento para los trastornos circadianos del sueño. Los efectos secundarios

que se han reportado son: somnolencia en 5%, fatiga 4% y náuseas en 3% de los casos.¹⁷

Agomelatina

Además de ser un agonista de los receptores MT1 y MT2, la agomelatina (AGM) es un antagonista de los receptores de serotonina, lo que le confiere propiedades antidepresivas.³² Tiene una vida media de 1 a 2 horas y es metabolizada por el CYP 1A2 (90%) y 2C9 (10%). El 80% del medicamento es eliminado en la orina como metabolitos inactivos, sin embargo, la presencia de deterioro hepático causa una elevación sustancial en la biodisponibilidad de la AGM.³³

A través del bloqueo de los receptores 5HT2C y 5HT2B, la AGM interviene en la neurotransmisión excitatoria, liberando norepinefrina y dopamina en la corteza prefrontal.³⁴

La AGM a dosis de 25 mg/día por seis semanas contribuye a la restauración de la arquitectura del sueño en pacientes deprimidos mediante el aumento en la duración del sueño de ondas lentas.^{35,36} Asimismo, en los trastornos de ansiedad la AGM en dosis de 25 mg/día ha mostrado disminuir significativamente las puntuaciones en la Escala de Hamilton de ansiedad en comparación con el placebo.³⁷

En un estudio aleatorizado, la AGM no ocasionó fatiga, cefalea, boca seca o palpitaciones.³²

Tasimelteon

Este agonista, aun en investigación, tiene una alta afinidad para los receptores MT1 y MT2. Se ha reportado que el tasimelteon tiene propiedades similares a la melatonina de cambiar los ritmos circadianos.³⁸

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Ninguno.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores han declarado que no existen potenciales conflictos de interés competentes a este informe científico.

REFERENCIAS

1. Lerner A, Case JD, Takahashi Y. Isolation of melatonin and 5-Methoxyindole. *J Biol Chem* 1960; 235: 1992-7.
2. Axelrod J. The pineal gland: a neurochemical transducer. *Science* 1974; 184: 1341-8.

3. Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev* 1991; 12: 151-80.
4. Benitez-King G. Melatonina: Un Destello de Vida en la Oscuridad. México: Fondo de Cultura Económica; 2008.
5. Ebadi M, Govitrapong P. Neural pathways and neurotransmitters affecting melatonin synthesis. *J Neural Trans* 1986; 21(Suppl.): 125-55.
6. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJM, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin. Nature's most versatile biological signal? *FEBS J* 2006; 273: 2813-38.
7. Reppert SM. Melatonin receptors: molecular biology of a new family of G protein-coupled receptors. *J Biol Rhythms* 1997; 12: 528-31.
8. Pévet P, Bothorel B, Slotten H, Saboureau M. The chronobiotic properties of melatonin. *Cell Tissue Res* 2002; 309: 183-91.
9. Moore RY. The circadian system and sleep-wake behavior. In: *Sleep and Biological Rhythms*. Montplaisir J, Godbout R (eds.). Oxford University Press: New York, 1990.
10. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 25-39.
11. Morgenstaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, Friedman L, Aurora N, Boehlecke B, et al. Standards of Practice Committee of the AASM. Practice Parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. *Sleep* 2007; 30: 1445-59.
12. Burgess HJ, Sharkey KM, Eastman CI. Bright light, dark and melatonin can promote circadian adaptation in night shift workers. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 407-20.
13. Anton-Tay F, Díaz JL, Fernández-Guardiola A. On the effect of melatonin upon human brain. Its possible therapeutic implications. *Life Sci* 1971; 10: 841-50.
14. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2005; 20: 1151-8.
15. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 41-50.
16. Hardeland R. New approaches in the management of insomnia: weighing the advantages of prolonged-release melatonin and synthetic melatonergic agonists. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 341-54.
17. Arendt J, Rajaratnam SMW. Melatonin and its agonists: an update. *Br J Psychiatry* 2008; 193; 267-9.
18. Wade A, Zisapel N, Lemoine P. Prolonged-release melatonin for the treatment of insomnia: targeting quality of sleep and morning alertness. *Aging Health* 2008; 4: 11-21.
19. Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res* 2007; 16: 372-80.
20. Smith MT, Perlis ML, Park A, Smith MS, Pennington J, Giles D, et al. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 5-11.
21. Holbrook AM, Crwother R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000; 162: 225-33.
22. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Blaly L, Tubman M, Ospina M, et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 1335-50.
23. Trott LM. REM sleep behavior disorder in older individuals: epidemiology, pathophysiology, and management. *Drugs Aging* 2010; 27(6): 457-70.
24. Anderson NK, D. Phil. Drug treatment of REM sleep behavior disorder: the use of drug therapies other than clonazepam. *J Clin Sleep Med* 2009; 5(3): 235-9.
25. Kunz D, Mahlberg R. A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behavior disorder. *J Sleep Res* 2010; 19: 591-6.
26. Rajaratnam SMW, Middleton B, Stone BM, Arent J, Dijk Derk-Jan. Melatonin advances the circadian timing of EEG sleep and directly facilitates sleep without altering its duration in extended sleep opportunities in humans. *J Physiol* 2004; 561(1): 339-51.
27. Boeve FB, Silber HM, Ferman TJ. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. *Sleep Med* 2003; 4(3): 281-4.
28. Takeuchi N, Uchimura N, Hashizume Y, Mukai M, Etoh Y, Yamamoto K, et al. Melatonin treatment for REM sleep behavior disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55(3): 267-9.
29. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Poeggeler B, Hardeland R, Cardinali DP. Drug insight: The use of melatonergic agonists for the treatment of insomnia—focus on ramelteon. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3(4): 221-8.
30. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trahkt I, Spence DW, Poeggeler B, Hardeland R, et al. Melatonin and melatonergic drugs on sleep: possible mechanism of action. *Int J Neurosci* 2009; 119(6): 821-49.
31. Markwald RR, Lee-Chiong TL, Burke TM, Snider JA, Wright KP Jr. Effects of the melatonin MT1/MT2 Agonist Ramelteon on daytime body temperature and sleep. *Sleep* 2010; 33(6): 825-31.
32. Bourin M, Prica C. Melatonin receptor agonist agomelatine: a new drug for treating unipolar depression. *Curr Pharm Des* 2009; 15(14): 1675-82.
33. McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Haddad PM, Bazire S. The use of antidepressants in clinical practice: focus on agomelatine. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25(2): 95-102.
34. Rajaratnam SMW, Cohen DA, Rogers NL. Melatonin and melatonin analogues. *Sleep Med Clin* 2009; 4(2): 179-93.
35. Fornaro M, Prestia D, Colicchio S, Perugi G. A systematic, updated review on the antidepressant agomelatine focusing on its melatonergic modulation. *Curr Neuropharmacol* 2010; 8(3): 278-304.
36. Quera SMA, Vanier B, Laredo J, Hartley S, Chapotot F, Moulin C, et al. Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10(5): 691-6.
37. Loo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic selective 5HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17(5): 239-47.
38. Vachharajani NN, Yeleswaram K, Boulton DW. Preclinical pharmacokinetics and metabolism of BMS-214778, a novel melatonin receptor agonist. *J Pharm Sci* 2003; 92(4): 760-72.



Correspondencia: Alejandro Jiménez Genchi.
Clínica de Sueño, Servicios Clínicos Instituto Nacional de Psiquiatría
Ramón de la Fuente Calz. México Xochimilco No. 101, Col. San

Lorenzo Huipulco, C.P. 14370.

Tlalpan, México, D.F.

Tel.: 4160-5348.

Correo electrónico: jimalex@imp.edu.mx, alegenchi@yahoo.com.mx

Artículo recibido: Junio 1, 2012.

Artículo aceptado: Noviembre 17, 2012.