

La melatonina en psiquiatría

Gerardo Heinze-Martín*

Desde tiempos muy antiguos, la glándula pineal despertó el interés del hombre; el conocimiento formal sobre su funcionamiento se inició en 1958 con la caracterización de la melatonina realizada por Lerner.

La melatonina (N-acetil-5 metoxitriptamina) es una hormona que es secretada en los mamíferos por la glándula pineal, en sincronía con el fotoperíodo, la síntesis de la melatonina se lleva a cabo principalmente en el pinealocito a partir del triptofano. Este aminoácido es hidroxilado para formar el 5-hidroxitriptofano, el cual es descarboxilado para formar la 5-hidroxitriptamina o serotonina. En la conversión de serotonina a melatonina intervienen dos enzimas, la N-acetil-transferasa y la hidroxinodol-o-metiltransferasa, para formar la N-acetilserotonina y finalmente la N-acetil-5-metoxitriptamina o melatonina. Esta hormona se vierte de los pinealocitos a la circulación general desde donde alcanza sus órganos blanco, entre los cuales se ha sugerido que el Sistema Nervioso Central (SNC) es el principal. La melatonina se metaboliza principalmente en el hígado a 6-hidroxisulfatomelatonina, y en menor medida, en el SNC a N-acetil-5-metoxikinuramina.

La función principal de la melatonina es la de sincronizar la actividad biológica del medio interno con el fotoperíodo, de tal manera que esta hormona se secreta principalmente durante la noche con una elevación concomitante de sus niveles de plasma.

En los animales hay una clara relación entre los ritmos de secreción estacional de la melatonina y la fisiología reproductiva. Sin embargo, en los seres humanos esta relación no está claramente establecida. Se ha descrito un trastorno afectivo estacional (TAE) que se presenta durante el invierno, en algunos pacientes de los países nórdicos.

Los experimentos tanto básicos como clínicos, sugieren que la melatonina está implicada en la sincronización de los ritmos biológicos. Se sabe que la sensibilidad de los receptores a la melatonina, descritos en diversas estructuras del SNC, se modifica a lo largo del día. La administración de melatonina produce una resincronización de tales ritmos y mejora el estado del sujeto, por lo que se ha sugerido que la melatonina podría tener aplicaciones clínicas en los sujetos que presentan alteraciones en sus ritmos biológicos, como los enfermos deprimidos o los trabajadores con turnos alternos.

Farmacocinética de la melatonina

La vida media plasmática de la melatonina exógena que se aplica a los seres humanos es de 40 min. Estos resultados son semejantes a los obtenidos previamente, después de administrar de 80-100 mg de melatonina cristalina a individuos sanos. Los niveles que se observaron en los suje-

Académico numerario.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Jefatura de Investigaciones Clínicas. Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco No. 101, Col. Lorenzo Huipulco, C.P. 14370. México, D.F.

tos estudiados llegaron a ser 350 y 1mil veces mayores que las concentraciones fisiológicas. La variación en los niveles obtenidos se debe, probablemente, a su limitada solubilidad en agua y a su consecuente absorción irregular en los sujetos con diversos regímenes nutricionales y diversas particularidades de absorción intestinal.

La melatonina y la depresión

Se ha indicado que los niveles plasmáticos de melatonina disminuyen en los pacientes con un episodio depresivo mayor y, sobre todo, en aquellos que obtuvieron una prueba positiva de supresión a la dexametasona.

Por los estudios que se han hecho en animales de experimentación, se ha establecido que la secreción de melatonina se encuentra íntimamente asociada a un mecanismo noradrenérgico. La inhibición de la recaptura de la noradrenalina por un antidepresivo tricíclico, como la desimipramina, aumenta la secreción de la melatonina en el hombre, durante la administración aguda, y también cuando se utiliza el antidepresivo durante 2 o 3 semanas.

El estudio clínico de Antón Tay y cols. fue el primero en indicar que el estado anímico mejora después de administrar 1 g. de melatonina. Posteriormente otros estudios de muestras pequeñas de pacientes con el diagnóstico de depresión mayor, han reportado que se agudizan los síntomas depresivos.

La asociación de 20 mg de melatonina con un antidepresivo como la imipramina, tampoco reduce el tiempo de latencia de la acción del antidepresivo. Necesitamos hacer más estudios controlados para poder determinar la efectividad de la melatonina en los estados afectivos.

La melatonina y la esquizofrenia

Hasta el día de hoy la bibliografía no señala que la melatonina participe directamente en la génesis de esta importante enfermedad mental. Se han encontrado niveles bajos de esta hormona en los esquizofrénicos crónicos con componentes afectivos.

La melatonina y el sistema inmunológico

También las investigaciones llevadas a cabo durante los últimos años, señalan ciertas evidencias de que hay interacción entre el sistema neuroendócrino y el sistema inmunológico. Sabemos que la serotonina, así como otras aminas biogénicas, son importantes en el sistema inmunológico y en las reacciones inflamatorias.

Como la serotonina es un precursor de la melatonina, se ha especulado que esta hormona quizá regule las reacciones inmunológicas. Algunas investigaciones también hablan de la influencia de la melatonina en varias funciones inmunológicas. Se propone que la glándula pineal tiene influencia sobre la respuesta inmunológica por medio de su secreción clínica.

La mayoría de los estudios clínicos sobre la posible importancia de la melatonina en la función inmunológica se han efectuado en pacientes con cáncer. Los resultados hasta ahora obtenidos han sido poco concluyentes, aunque tenemos evidencias de que, en ciertos pacientes con cáncer, la melatonina parece actuar como modulador de la respuesta inmunológica. En el cáncer mamario, la melatonina parece inhibir el crecimiento de ciertos tipos de cáncer maligno. Algunos autores proponen que, en algunas formas de cáncer, la melatonina es como una molécula natural con propiedades cronoestáticas.

La melatonina y el sueño

Numerosas investigaciones han encontrado anomalías en los ritmos circadianos de los trastornos afectivos, así como en los trastornos del sueño, en el "jet-lag", etc.

Como los ritmos tienen componentes endógenos y exógenos es importante saber cuál de éstos, es el responsable de estas anomalías.

Una de las propiedades farmacológicas más sólidas de la melatonina, tanto en el hombre como en los animales de experimentación, es la inducción de somnolencia y sueño. Los estudios clínicos en pacientes con insomnio señalan que la melatonina ha mostrado ser potencialmente útil en los trastornos del sueño, sobre todo en los pacientes que tienen bajos niveles plasmáticos de melato-

nina y en aquéllos cuyos ritmos biológicos no coinciden con las horas en las que deben o pueden dormir, así como en las personas de la tercera edad, cuyos ritmos están desincronizados, en los trabajadores nocturnos, etc.

Los ancianos son los que mas se beneficiarán con la administración de pequeñas dosis de melatonina (0.3-3 mg/día), por tener niveles bajos de esta sustancia, un ritmo de producción desincronizado, y alteraciones en las fases normales del sueño.

Conclusiones

Durante los últimos diez años se han llevado a cabo muchas investigaciones para determinar cuál es la acción de la melatonina en el ser humano. Todavía no sabemos bien cuál es la importancia fisiológica de esta hormona en el hombre. La depresión mayor se ha relacionado con una alteración de los niveles de secreción de la melatonina. Hasta el momento, no contamos con hallazgos

consistentes para correlacionar los niveles bajos de melatonina con la hipótesis de la depresión

Hasta ahora, sólo se ha podido constatar que la administración de la melatonina está justificada en pacientes ancianos con trastornos del sueño, así como en los individuos que hacen frecuentes viajes trasatlánticos y que presentan una desincronización del reloj biológico interno.

La administración de melatonina sin una indicación precisa, deberá evitarse, ya que todavía, no conocemos sus efectos a largo plazo.

Referencias

1. Healy D, Waterhouse JM. The circadian system and therapeutics of affective disorder. *Pharmac Ther* 1995; 65:241-263.
2. Zetin M, Potkin S, Urbancheck M. Melatonin in depression. *Psychiatric Annals*. 1987; 17:676-681
3. Waldhauser F, Erhart B, Förster E. Clinical aspects of the melatonin action: impact of development, aging and puberty, involvement of melatonin in psychiatric disease and importance of neuroimmunoendocrineinteractions *Experientia* 1993;49:671-680.