

Revisión

Las mil y una noches de la melatonina

Harold Felipe Saavedra-López  ¹, María Juliana García-Pérez ²,
Juan Manuel Arteaga-Díaz ¹

¹Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia,
Bogotá, Colombia

²Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Saavedra-López HF, García-Pérez MJ, Arteaga-Díaz JM. Las mil y una noches de la melatonina. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(4):e725. <https://doi.org/10.53853/encr.8.4.725>

Recibido: 28/Sept/2021

Aceptado: 22/Dic/2021

Publicado: 26/Dic/2021

Resumen

Contexto: la melatonina fue aislada por primera vez, en 1958, por el dermatólogo Aaron Lerner a partir de una glándula pineal bovina. Para 1970 se descubrió su rol en la regulación del ritmo circadiano y los estados de sueño-vigilia, papel en el cual se han enfocado la mayoría de los estudios clínicos. Su síntesis ocurre a partir del triptófano, a través de procesos de hidroxilación y acetilación, para posteriormente convertirse en melatonina. Desde su descubrimiento, se han planteado múltiples beneficios biológicos, todos ellos basados en sus efectos como reguladora del estrés oxidativo. Es por ello que los estudios clínicos demuestran que la suplementación de esta hormona, aparte de regular el ritmo circadiano, tiene potenciales efectos en el manejo de enfermedades crónicas no transmisibles

Objetivo: aportar nueva evidencia acerca de los mecanismos fisiológicos y bioquímicos de la melatonina y controvertir su posible uso terapéutico.

Metodología: revisión bibliográfica en la base de datos PubMed y Scopus utilizando los términos MeSH: "melatonin", "circadian clocks", "circadian rhythm", "cancer", "oxidative stress".

Resultados: existe gran evidencia bibliográfica acerca de la historia de la melatonina y sus posibles efectos metabólicos, los cuales van muy de la mano de su rol como reguladora del ritmo circadiano, por medio de los estados sueño-vigilia y luz-oscuridad.

Conclusiones: la melatonina puede servir como coadyuvante en el manejo de enfermedades crónicas no transmisibles como cáncer, obesidad, hígado graso, mucositis y en manejo de pacientes críticamente enfermos

Palabras clave: melatonina, estrés oxidativo, cáncer, ritmo circadiano, reloj biológico, enfermedades crónicas.

 **Correspondencia:** Harold Felipe Saavedra López, calle 44 #59-75, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Correo-e: hsaavedra@unal.edu.co

One thousand and one nights of melatonin

Abstract

Background: Melatonin was first introduced in 1958 by dermatologist Aaron Lerner from a bovine pineal gland. Around 1970 was discovered its role in the regulation of the circadian rhythm and sleep-wake states, a role on which most clinical studies have focused. Its synthesis occurs from tryptophan through hydroxylation and acetylation processes, later converted into melatonin. Since its discovery, multiple effects have been raised, all based on its effects as a regulator of oxidative stress; that is why clinical studies show that the supplementation of this hormone, in addition to regulating the circadian rhythm, has possible effects in the management of chronic non-communicable diseases

Objective: To report new evidence about the physiological and biochemical mechanisms of melatonin and discuss its possible therapeutic use.

Methodology: Literature review in the PubMed and Scopus database using the MeSH terms: "melatonin"; "circadian clocks"; "circadian rhythm"; "Cancer"; "oxidative stress"

Results: There is great bibliographic evidence about the history of melatonin and its possible metabolic effects, which goes in line with its role as a regulator of the circadian rhythm, through the sleep-wake and light-dark states.

Conclusions: Melatonin can serve as an adjuvant in the management of chronic diseases such as cancer, obesity, fatty liver disease, mucositis and in the management of critically ill patients.

Keywords: melatonin, oxidative stress, cancer, circadian rhythm, biological clock, chronic diseases.

Destacados

- La melatonina es una hormona producida en la glándula pineal con funciones claras sobre el mantenimiento de ritmo circadiano.
- El efecto antioxidante de la melatonina se da a través de un potente "barrido" de los radicales libres, principalmente hidroxilos.
- Se ha demostrado el efecto de la melatonina en enfermedades como obesidad, hígado graso, mucositis y manejo de pacientes críticamente enfermos.

Introducción

La melatonina, también conocida como la "hormona de la oscuridad", fue aislada y caracterizada por primera vez en 1958 por el dermatólogo Aaron Lerner a partir de una glándula pineal bovina (1). Los primeros indicios de su existencia se presentaron en 1917, cuando se observó que se intensificaban las manchas oscuras de la piel en renacuajos alimentados con un extracto proveniente de la glándula pineal (2), por lo que se creía tenía cierto efecto en la agregación de gránulos de melanina que conferían un cambio de coloración dependiente de la luz solar e incluso se propuso su utilidad en el tratamiento del vitíligo (3).

En la década de 1970 se describió el carácter cíclico de su secreción y su relación con los estados de sueño-vigilia (2), posteriormente, se reportaron sus efectos antioxidantes en 1993. Por ello, se postuló como posible tratamiento para múltiples patologías, entre ellas el insomnio, la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas: el cáncer, las dislipidemias y las enfermedades cardiovasculares (2-3).

Han pasado más de 60 años desde el descubrimiento de esta hormona y aun así existen muchas controversias alrededor de su uso en la práctica clínica, desde sus indicaciones hasta las múltiples presentaciones que se encuentran disponibles en el mercado, por lo que se realizará una revisión de la literatura acerca de esta hormona imprescindible en la regulación del ciclo circadiano.

Características bioquímicas

La glándula pineal es la principal responsable de la síntesis y secreción de la melatonina o N-acetil-5-metoxitriptamina (1), su estructura química es bien conocida y su peso molecular es de 278 kDa. Este neurotransmisor hace parte del grupo de las indolaminas, sustancias con características lipofílicas e hidrofílicas que tienen la capacidad de atravesar las barreras corporales fácilmente, incluyendo la barrera hematoencefálica, y que permiten su acción sobre receptores de membrana, citoplasmáticos y nucleares (4, 5).

La melatonina es sintetizada a partir del triptófano, un aminoácido esencial obtenido de la dieta que llega a través de la circulación sistémica a la glándula pineal, allí es transformado en serotonina en dos pasos: inicialmente por un proceso de hidroxilación se convierte en 5-hidroxitriptófano, luego se produce 5-hidroxitriptamina (o serotonina) por un proceso de descarboxilación (figura 1) (1, 4) y la serotonina es convertida en

N-acetilserotonina por la acción de la enzima N-acetiltransferasa. Después, el producto de esa reacción es metilado por la enzima hidroxilindol-O-metiltransferasa, convirtiéndose finalmente en melatonina (figura 2) (4). Otros factores que influyen en la síntesis de melatonina son los folatos y la vitamina B6, los cuales funcionan como coenzimas en la descarboxilación del triptófano en los niños prepúberes, pero no en adultos (5).

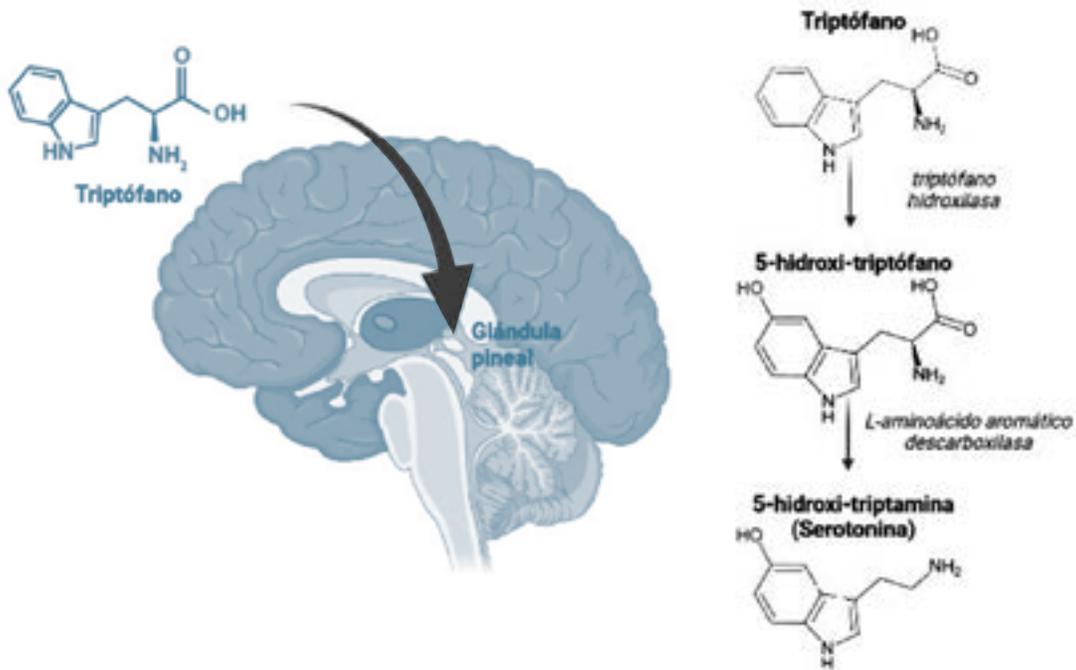


Figura 1. Síntesis de la serotonina (5-hidroxitriptamina) a partir del triptófano (proveniente de la circulación sistémica) en la glándula pineal

Fuente: elaboración propia.



Figura 2. Formación de la melatonina a partir de la serotonina

Fuente: elaboración propia.

Los pinealocitos en la glándula pineal son los responsables de la síntesis de la melatonina y el control de esta síntesis ocurre gracias a las proyecciones nerviosas del núcleo paraventricular hipotalámico (previamente estimulado por el núcleo supraquiasmático y este a su vez por el tracto retinohipotalámico) y a las neuronas preganglionares simpáticas de los primeros

segmentos torácicos de la médula espinal, a este nivel se encuentra la neurona preganglionar, la cual hace sinapsis a nivel del ganglio cervical superior. Seguido a esto, las proyecciones de las neuronas simpáticas posganglionares de los ganglios cervicales superiores forman el nervio pineal que estimulará la síntesis de melatonina a partir de liberación de norepinefrina (figura 3) (6).

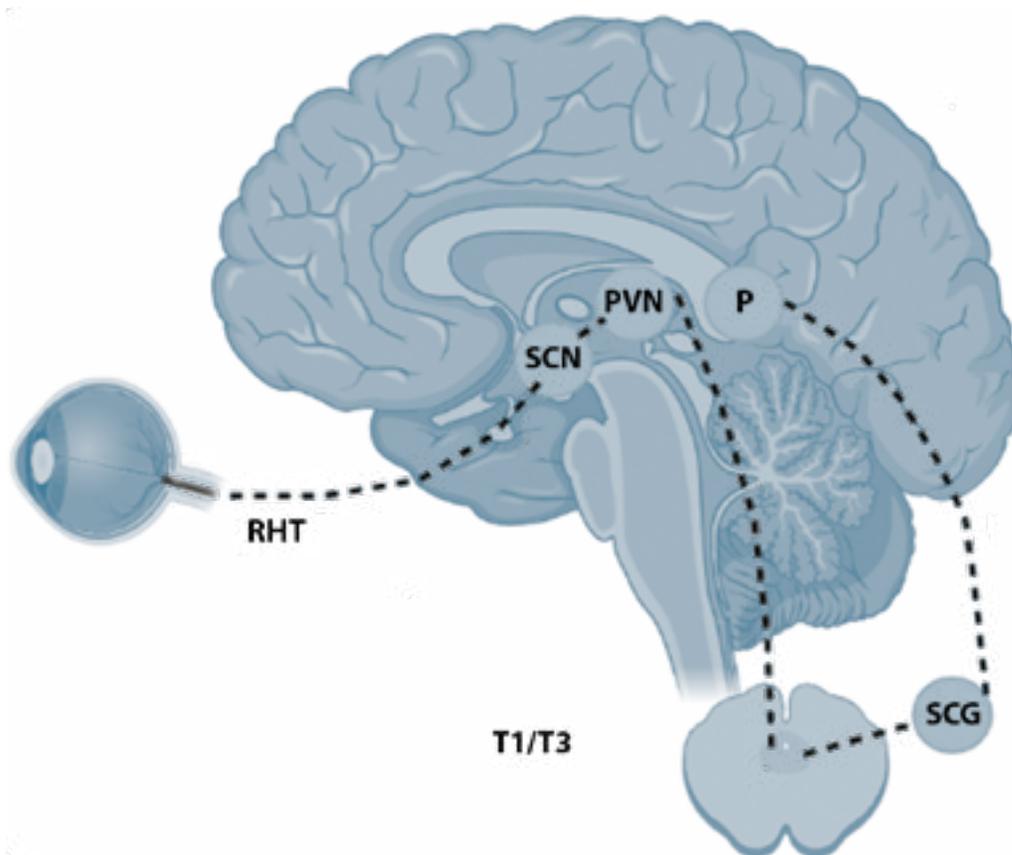


Figura 3. Control de la síntesis de melatonina

Nota aclaratoria: RHT (tracto retinohipotalámico), SCN (núcleo supraquiasmático), PVN (núcleo paraventricular), P (glándula pineal), SCG (ganglio cervical superior)

Fuente: elaboración propia.

Las concentraciones en sangre de melatonina derivadas de la glándula pineal son mayores que las provenientes de órganos extrapineales como la retina, la glándula harderiana (complementaria del lagrimal), la médula ósea, la piel, el tracto gastrointestinal, el cerebelo y el sistema inmunitario (4). Al ser liberada, la melatonina se distribuye en todos los fluidos corporales, presentando una vida media en sangre de entre 0,5 y 5 minutos aproximadamente (3); esta es metabolizada rápidamente por el hígado a través del citocromo P-450, aproximadamente el 90% de la melatonina plasmática (1), dando lugar a su principal metabolito: la 6-sulfatoximelatonina, el cual es detectable en sangre y orina (3). Esta hormona también es metabolizada en el cerebro, donde es oxidada a N1-acetil-N2-formil-5-metoxitriptamina, la cual es posteriormente desmetilada a N1-acetil-5-metoxiquinuramina. La excreción de estos metabolitos se da principalmente por vía renal (3, 7).

Es importante tener en cuenta que las concentraciones séricas de melatonina no son constantes. El principal estímulo para su producción es la oscuridad, por lo que la elevación de sus niveles comienza entre las 20 y las 22 horas, alcanzado su máximo pico entre la medianoche y las 2 y 3 horas de la madrugada (entre 100 y 200 pg/mL en un adulto sano), y luego disminuye ante el estímulo lumínico, siendo mínima en el transcurso del día (alrededor de 10-30 pg/mL). Es llamativo que el pico máximo de melatonina corresponde con el valor mínimo de la temperatura corporal durante el día (4). La síntesis de la melatonina en mamíferos es regulada por el núcleo hipotalámico supraquiasmático (NSQ), por esta razón se relaciona directamente con los ciclos de luz-oscuridad (día-noche) (8).

Del tracto retino-hipotalámico a la maquinaria del ritmo circadiano

La relación entre las concentraciones de melatonina y la maquinaria genética del ritmo circadiano es estrecha. Las células ganglionares de la retina (CGR), en el origen del tracto retino-hipotalámico (TRH), contienen el fotopigmento melanopsina, el cual es sensible a la luz de longitud de onda corta (azul) (9). Las CGR reciben

también estímulos de los conos y los bastones, sin embargo, en ausencia de la función de estos el estímulo es suficientemente potente, como se ha demostrado en humanos y ratones ciegos con función intacta de la capa retiniana interna (10, 11). La supresión de la melatonina es más sensible a la longitud de onda corta, por lo que la melanopsina juega un papel protagónico en la fotorrecepción circadiana (12). La proyección del TRH ocurre en otros núcleos hipotalámicos diferentes al supraquiasmático, los cuales no están involucrados en la fotorrecepción y estimulan el sueño, el reflejo pupilar y la modulación de los ritmos circadianos (13, 14).

La luz es considerada como el más poderoso "Zeitgeber" (temporizador) del NSQ, dado que restablece el reloj circadiano endógeno para que este, a su vez, coordine todos los procesos metabólicos periféricos y de comportamiento, y así coincidir exactamente con el día de 24 horas (más o menos dos horas) (15). El efecto que tiene la luz sobre la melatonina va a depender del momento del día biológico en el que el individuo esté expuesto, así como de la longitud de onda (como se mencionó anteriormente) y de la intensidad del estímulo lumínico. Dado que la síntesis de melatonina ocurre entre las 20 y las 22 horas, y su pico máximo entre la media noche y las 3 de la madrugada, una exposición a luz artificial de longitud de onda corta, tarde en la noche o temprano en la mañana puede atrasar o adelantar el pico de secreción de melatonina, conduciendo a una disrupción del ritmo circadiano (16).

El ritmo circadiano es un ritmo biológico con una duración aproximada de 25 horas y la temperatura, la alimentación, el sueño y la actividad física dependen de la sincronización del reloj biológico. El sincronizador maestro es el ciclo de luz-oscuridad, los sincronizadores secundarios son la actividad física, el sueño y la vigilia, la alimentación y las actividades de la vida diaria que se realizan durante el estímulo lumínico como las relaciones sociales (17). El marcapaso central es el núcleo supraquiasmático y es el que coordina a todos los demás relojes periféricos, el ritmo del reloj central va a depender de la transcripción adecuada de los genes CLOCK, BMAL1, PER 1-3 y CRY 1-2. Los genes CLOCK y BMAL1 forman un heterodímero que se une a

promotor de los genes PER y CRY promoviendo su transcripción. Las proteínas PER y CRY también forman heterodímeros y posteriormente trímeros con la quinasa CK1, lo que les permite entrar al

núcleo e inhibir la transcripción CLOCK:BMAL1, inhibiendo a su vez la transcripción de PER y CRY, formando el bucle negativo de retroalimentación transcripcional/traducciona (figura 4).

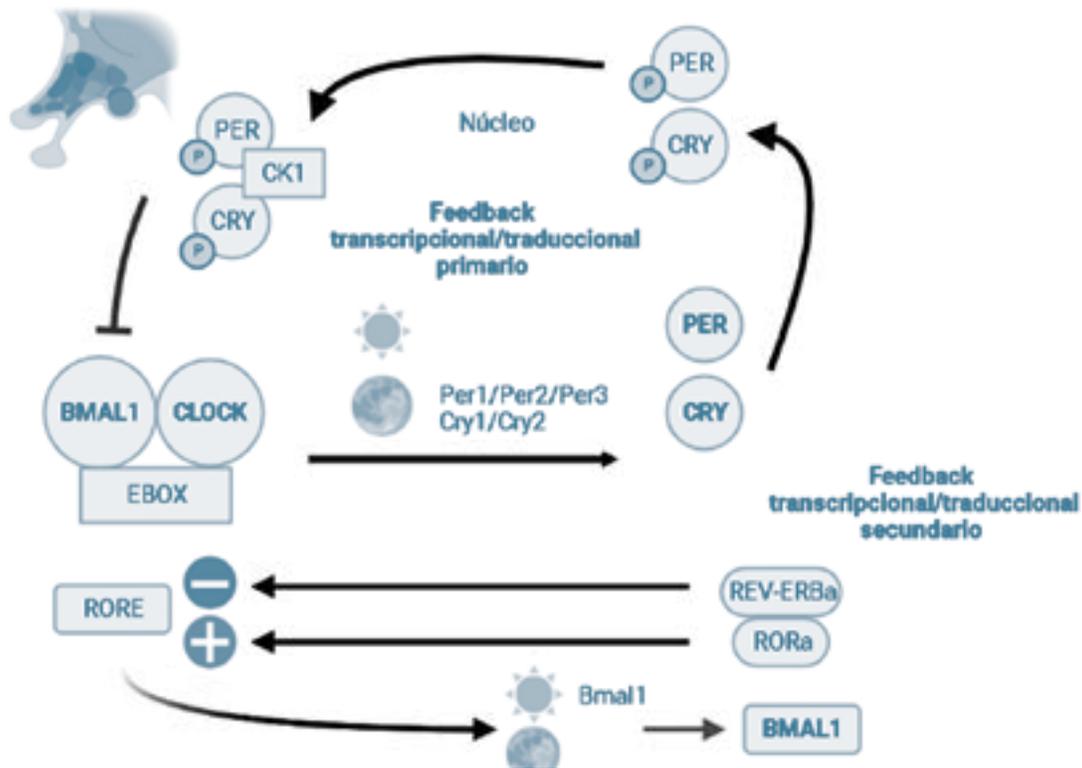


Figura 4. Maquinaria genética del ritmo circadiano y sus bucles de retroalimentación positiva y negativa

Nota aclaratoria: en la parte superior izquierda se ilustra el hipotálamo, el proceso de transcripción y traducción ocurre en el núcleo supraquiasmático. El sol indica el día biológico y la luna la noche biológica.

Fuente: elaboración propia.

Los niveles del complejo proteico CRY-PER-CK1 se incrementan durante el día, alcanzando su nivel máximo al anochecer y disminuyen al nivel más bajo al amanecer siguiente. La estabilidad de la síntesis y la degradación de CRY-PER-CK1 es un proceso clave para establecer el ritmo circadiano (18-21). Una vía alterna de retroalimentación transcripcional/traducciona ocurre a través de los receptores nucleares RORa (receptor alfa huérfano relacionado con RAR) y REV-ERBa, mediante la unión a elementos ROR (elementos de respuesta del receptor huérfano relacionados con

el ácido retinoico/ROR) en el promotor BMAL1. La temporalidad en la que se transcriben estos genes difiere: ROR alcanza su punto máximo al amanecer y REV-ERB al anochecer. Esto asegura que los niveles de BMAL1 alcancen su punto máximo al amanecer. De esta manera, los niveles de BMAL1 tienen un ciclo contrario a los de CRY y PER (22).

Así, la melatonina regula el ciclo circadiano a través de sus funciones mediadas por un receptor. La caracterización de estos receptores se realizó a finales de 1980 y principios de 1990 y actualmente

se describen dos: MT-1 y MT-2, ambos son receptores transmembrana acoplados a proteína G y están codificados por los genes MTNR1A y MTNR1B (23). Estos están presentes en el NSQ: hipotálamo mediobasal, tálamo, hipocampo, retina, tejido adiposo, páncreas, hueso, adrenales, entre otros (24-26). A través del receptor MT-1 en el NSQ, la melatonina modula la amplitud y la expresión de los genes involucrados en la regulación del ritmo circadiano, es así como la ausencia de melatonina o la resistencia de sus receptores puede resultar en la no ritmicidad de la transcripción/traducción de dichos genes (27). El receptor MT-2 media el efecto cronobiótico de la melatonina, el cual parte de la base de la precisa repetición de picos de melatonina durante los ciclos circadianos y la convierte en la perfecta sincronizadora de los ritmos internos. Es por ello que se utiliza en la clínica para ajustar el ritmo circadiano en trastornos del inicio de sueño o el "jet-lag" y este efecto depende de la acción de la melatonina en el NSQ y en otros tejidos como adiposo, músculo, células beta pancreáticas, órganos reproductivos, hígado, entre otros (28, 29).

Por otra parte, la melatonina también se relaciona con los ritmos infradianos, como lo son los cambios estacionales y los comportamientos reproductivos en los mamíferos. De la misma forma interviene en la maduración sexual de los seres humanos, esto se relaciona con los cambios en los niveles de melatonina que transcurren a lo largo de la vida. Se han descrito alteraciones tales como que una disfunción de la glándula pineal puede adelantar los cambios de la pubertad y una hiperproducción de melatonina puede retrasarlos (1-3).

Más allá del ciclo circadiano

La melatonina presenta diferentes mecanismos de acción debido a su capacidad de difundirse fácilmente a través de los diferentes tejidos (3, 8), actúa a través de la interacción directa con diferentes moléculas intracelulares o con receptores que se encuentran en la membrana celular o en el núcleo (8) y su acción puede ser autocrina, paracrina u hormonal. Por esta razón se considera que es una sustancia ubicua, la cual es producida en todas las células del cuerpo y

tiene un efecto en cada una de ellas; además, se ha descrito que tiene múltiples beneficios sobre la fisiología celular, por lo que se considera un potencial citoprotector, antiinflamatorio y oncostático.

El potente beneficio frente al estrés oxidativo

El efecto antioxidante de la melatonina se da a través de mecanismo de acción no mediado por receptores, realizando un potente "barrido" de los radicales libres, principalmente los radicales hidroxilos (1, 8), esta hormona activa mecanismos de eliminación de estos radicales, estimulando la transcripción y la actividad de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa, la glutatión reductasa y la catalasa (1, 3, 30). Incluso los metabolitos resultantes de su metabolismo hepático y cerebral, la 6-sulfatoximelatonina, el N1-acetil-N2-formil-5-metoxitriptamina y el N1-acetil-5-metoxiquinuramina, son fuertes captadores de radicales libres (30), además, la melatonina también protege el ADN, los lípidos y las proteínas del daño oxidativo (30, 35).

Todas estas acciones son de suma importancia para las funciones mitocondriales, debido a que en la cadena respiratoria se produce la mayor cantidad de radicales libres (16, 34). La melatonina facilita el transporte de electrones a través de esta cadena y regula la actividad de los complejos I y IV de la cadena respiratoria, lo que protege el ADN mitocondrial de mutaciones (35). Además, se ha observado en el tejido cerebral de ratas que actúa a través del receptor de membrana externa mitocondrial MT-1, evitando la fuga del citocromo c (35), lo que reduce la pérdida neuronal por apoptosis (31-34).

Este efecto antioxidante se ha estudiado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, debido a que el estrés oxidativo es el factor patogénico más importante de las complicaciones macrovasculares y microvasculares de esta enfermedad (30). En un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, en el que participaron 60 pacientes diabéticos con enfermedad coronaria y 30 de ellos recibieron 10 mg/día de melatonina durante

12 semanas, se encontró que la administración de melatonina aumentó significativamente los niveles séricos de glutatión y óxido nítrico, y disminuyó los niveles de diferentes marcadores de estrés oxidativo como el malondialdehído, respecto al placebo. Otro hallazgo importante fue que disminuyó los niveles de glucosa plasmática en ayunas, mejoró la sensibilidad a la insulina, la relación de colesterol total y HDL, y redujo la tensión arterial diastólica de forma significativa (31). En otro estudio, en el que se administraron 5 mg/día de melatonina a 15 pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente por 30 días, se observó un aumento de las concentraciones de superóxido dismutasa y disminución de malondialdehído y ceruloplasmina (32).

Investigadores daneses efectuaron una revisión sistemática y un metaanálisis sobre 11 estudios clínicos depurados a partir de una base de datos de más de 4700 publicaciones, para establecer la utilidad de la melatonina en el control metabólico de los pacientes diabéticos. Unas dosis de la hormona administradas en el momento de acostarse y que oscilaron entre 0,3 y 10 mg por día demostraron una reducción significativa de los niveles de insulina basal en estos pacientes; sin embargo, si bien no se deterioraron variables como HbA1C o glucemia basal, estas no mostraron una mejoría. Los investigadores concluyen que la melatonina es una ayuda efectiva y segura para el manejo del insomnio en pacientes diabéticos, aunque su beneficio metabólico, en este estudio, parece apenas marginal.

La doctora Germaine Escames de la Universidad de Granada (España), quien dirige el Instituto Internacional de Melatonina, ha participado en múltiples publicaciones respecto al potencial uso de la melatonina como citoprotector. En una de ellas, un ensayo clínico aleatorizado doble ciego (33), se evaluó la capacidad antioxidante de la melatonina en un grupo de atletas de alto rendimiento. En ellos administraron 20 mg/día y se observaron los resultados durante dos semanas de entrenamiento de intervalos de alta intensidad y de fuerza. Al final se evidenció un aumento en la actividad de la glutatión peroxidasa y la superóxido dismutasa, y una disminución del daño en el ADN en linfocitos respecto al grupo de control.

Un potencial coadyuvante en el tratamiento del cáncer

De la mano con su efecto antioxidante que evita el daño al material genético de las células, se han descrito múltiples mecanismos por los cuales esta hormona es capaz de suprimir el crecimiento de diferentes tumores, entre ellos, modulación del ciclo celular, capacidad de inducir la apoptosis, disminución de la capacidad de la telomerasa, efectos antiangiogénicos y antiestrogénicos, y modulación de la respuesta inmune (34). Un efecto indirecto de la melatonina consistente en promover el adecuado funcionamiento de los genes implicados en el reloj biológico, el gen PER posee un efecto demostrado en estudios *in vitro* sobre la represión de cMYC, lo que frena el ciclo celular; PER-2 también es clave para la regulación del proceso de ubiquitinación y degradación de la proteína P53 (35). La melatonina además tiene la capacidad de reprogramar el metabolismo glúcido en las células cancerígenas, previniendo el efecto Warburg y, por ende, disminuyendo la formación de más radicales libres de oxígeno (36).

Una de las complicaciones más comunes e incapacitantes derivadas del tratamiento de neoplasias de cabeza y cuello es la mucositis oral, esta inflamación dolorosa se asocia con frecuencia al uso de radioterapia, así como al empleo de ciertos compuestos quimioterapéuticos. En un estudio de fase II, un grupo de investigadores españoles estudió el empleo de gel de melatonina al 3% en 84 pacientes con mucositis oral severa. El estudio, publicado en marzo del 2021, demostró una reducción significativa de la intensidad de la inflamación, así como acortamiento de la duración del padecimiento. En esta dirección y con una patente española del producto, ya se planea iniciar un estudio multicéntrico de fase III para demostrar la seguridad y la eficacia del uso de melatonina en estos pacientes.

Efecto sobre la enfermedad del hígado graso asociado al metabolismo (MAFLD)

La MAFLD es el trastorno hepático crónico más común en el mundo, en general es el resultado de la complicación de enfermedades

como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la hiperlipidemia; la base fisiopatológica de dichas patologías subyace en la liberación excesiva de radicales libres de oxígeno, donde el hígado funciona como su principal depurador, sin embargo, este efecto puede tener un desenlace deletéreo sobre el hepatocito (37).

Una revisión sistemática reciente (38) de cinco ensayos clínicos y 260 pacientes que tenían diagnóstico de MAFLD y fueron suplementados con melatonina (6–18 mg/día) demostró una mejoría de los marcadores de función hepática estadísticamente significativa. Bahrami *et al.* en un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado de 45 pacientes (39), demostraron que en el grupo de pacientes con MAFLD y tratados con 6 mg diarios de melatonina hubo mejoría en niveles de presión arterial sistémica, enzimas hepáticas, niveles de leptina, reducción de peso y del grado de afectación del hígado graso.

Efectos sobre la obesidad y el peso corporal

La obesidad corresponde a uno de los problemas de salud pública más importantes en la actualidad, se trata de un proceso inflamatorio crónico secundario a un incremento del tejido adiposo y dada su naturaleza poco vascularizada y expuesto a la hipoxia, propicia un incremento en los niveles de citoquinas proinflamatorias como la leptina, el factor de necrosis tumoral, la proteína C reactiva y la interleucina 1, y la producción y liberación de radicales libre de oxígeno (40). Como se ha descrito anteriormente, la melatonina tiene efectos antiinflamatorios, antioxidantes y reguladores del metabolismo significativos, por lo que se ha estudiado su potencial efecto terapéutico en la obesidad.

Un ensayo clínico aleatorizado (41) incluyó a 30 pacientes con un IMC > 30 kg/m², con una dieta restringida en calorías, sin otras patologías de base (síndrome metabólico, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, cardiopatía isquémica, antecedentes de ataque cerebrovascular, insuficiencia renal crónica, alcoholismo o tabaquismo), donde se administraron 10 mg de melatonina al día por 30

días contra placebo. Se observó una reducción significativa estadísticamente en el peso corporal del grupo que recibió melatonina (7% vs. 4%). Además de una disminución en los niveles séricos de 4-hidroxinonenal (un subproducto de la peroxidación lipídica) y un aumento en las concentraciones de adiponectina y omentina (adipocinas que regulan el metabolismo de los adipocitos y mejoran la sensibilidad a la insulina).

En un estudio con mujeres posmenopáusicas con sobrepeso y apetito incrementado (42), a quienes se les administró fluoxetina más melatonina 5 mg/día vs. fluoxetina más placebo, se observó una reducción significativa del índice de masa corporal en el grupo que recibió melatonina, a las 24 semanas de tratamiento.

Efecto en pacientes críticamente enfermos

En un ensayo clínico doble ciego aleatorizado de 203 pacientes adultos (43), en el que se administraron 10 mg/día de melatonina durante siete días vs. placebo en pacientes admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), se demostró que en el grupo de pacientes tratados con melatonina hubo una mejor calidad del sueño según el cuestionario de sueño de Richards Campbell (RCSQ, por sus siglas en inglés), lo que pudiese sugerir un rol importante en su uso en la rutina diaria de los pacientes críticamente enfermos.

Además de mejorar la calidad del sueño, una revisión sistemática (44) de 14 estudios con 1712 participantes demostró que la suplementación con melatonina en pacientes en UCI redujo en un 39% la incidencia general de delirios. Actualmente, se están llevando a cabo dos ensayos clínicos aleatorizados que buscan evaluar el papel de la melatonina en pacientes infectados por COVID-19 (45, 46).

Seguridad en la formulación de melatonina

Diferentes estudios en animales y en humanos han demostrado la seguridad en la formulación de melatonina en pacientes adultos, inclusive

con altas dosis (hasta 100 mg/día) sin demostrar algún efecto adverso grave amenazante para la vida (47–50), aunque no se recomienda su uso en mujeres embarazadas ni en procesos de lactancia, por la falta de evidencia disponible (51).

Con respecto a las posibles interacciones farmacológicas, cuando se administra en conjunto con zolpidem puede alterar la función psicomotora y la memoria, y con imipramina pudiese incrementar la sensación de intranquilidad. La melatonina está contraindicada en pacientes que reciben fluvoxamina (52).

La dosis recomendada es de 2 mg, dos horas antes de acostarse y usualmente los tratamientos son de hasta tres meses, sin embargo, las dosis y la duración del tratamiento pueden variar según el estudio que se tenga en cuenta (53). La melatonina es un suplemento dietario, por lo que no está oficialmente aprobado por la FDA (Food and Drug Administration), mientras varios agonistas del receptor de melatonina, como el ramelteón y el tasimelteon sí están aprobados por la FDA para el manejo del insomnio. Para la Academia Americana de Médicos de Familia, la melatonina es considerada como la primera línea de manejo en pacientes con insomnio (54).

En Colombia, el Invima (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos) aprobó la comercialización de melatonina de 3 mg y 2 mg, cuya presentación es en forma de tabletas; su venta es bajo la condición de prescripción médica y su indicación es como coadyuvante para la inducción del sueño en insomnios secundarios a déficit de melatonina en pacientes adultos (55).

Conclusión

Nuestra “vieja conocida” reaparece en el escenario ya no solo como la gran reguladora de los ciclos sueño-vigilia, donde ha demostrado con suficiencia su rol fisiológico, así como su utilidad clínica en el manejo de alteraciones del sueño, sino que ahora la melatonina reaparece como un elemento modulador del estrés oxidativo y de la inflamación a nivel sistémico y órgano-específico, demostrando una utilidad potencial en el manejo de condiciones como MAFLD, aterosclerosis,

cáncer y de las complicaciones derivadas de su tratamiento.

El gran interés que suscita esta pequeña pero ubicua molécula se refleja en el inmenso número de publicaciones recientes en torno a sus potenciales usos en la regulación de procesos metabólicos básicos.

La próxima década, seguramente, estará llena de noticias y de avances en torno a las bondades de esta “nueva vieja conocida”.

Financiación

Esta investigación no recibió apoyo financiero ni la elaboración o publicación del presente artículo.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tuvieron conflictos de interés asociados al desarrollo de la investigación.

Referencias

- [1] Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*. 2015;61(2–3):77–84. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2015.03.002>
- [2] Illnait-Ferrer J. Melatonina: actualidad de una hormona olvidada Melatonin: the actuality of a forgotten hormone. *Rev Cenic Cienc Biol*. 2012;43(3).
- [3] Pérez-Beltrán CF, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Melatonina y su utilidad en la práctica diaria. *Med Interna Mex*. 2014;30(4).
- [4] Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O. Melatonin in sleep disorders. *Neurol Engl Ed*. 2020;36(9). <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2018.08.004>
- [5] Ganguly S, Coon SL, Klein DC. Control of melatonin synthesis in the mammalian pineal gland: the critical role of serotonin acetylation. *Cell Tissue Res*. 2002;309(1):127–37. <https://doi.org/10.1007/s00441-002-0579-y>

- [6] Amaral FG, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(4):472–9. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000066>
- [7] Bhattacharya S, Patel KK, Dehari D, Agrawal AK, Singh S. Melatonin and its ubiquitous anticancer effects. *Mol Cell Biochem.* 2019;462(1):133–55. <https://doi.org/10.1007/s11010-019-03617-5>
- [8] Cipolla-Neto J, Amaral FG. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocr Rev.* 2018;39(6):990–1028. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00084>
- [9] Dacey DM, Liao HW, Peterson BB, Robinson FR, Smith VC, Pokorny J, *et al.* Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. *Nature.* 2005;433(7027):749–54. <https://doi.org/10.1038/nature03387>
- [10] Freedman MS, Lucas RJ, Soni B, von Schantz M, Muñoz M, David-Gray Z, *et al.* Regulation of mammalian circadian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science.* 1999;284(5413):502–4. <https://doi.org/10.1126/science.284.5413.502>
- [11] Zaidi FH, Hull JT, Peirson SN, Wulff K, Aeschbach D, Gooley JJ, *et al.* Short-wavelength light sensitivity of circadian, pupillary, and visual awareness in humans lacking an outer retina. *Curr Biol.* 2007;17(24):2122–8. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.11.034>
- [12] Panda S, Provencio I, Tu DC, Pires SS, Rollag MD, Castrucci AM, *et al.* Melanopsin is required for non-image-forming photic responses in blind mice. *Science.* 2003;301(5632):525–7. <https://doi.org/10.1126/science.1086179>
- [13] Gooley JJ, Lu J, Fischer D, Saper CB. A broad role for melanopsin in nonvisual photoreception. *J Neurosci.* 2003;23(18):7093–106. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-18-07093.2003>
- [14] Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science.* 2002;295(5557):1065–70. <https://doi.org/10.1126/science.1069609>
- [15] Cajochen C, Jud C, Münch M, Kobińska S, Wirz-Justice A, Albrecht U. Evening exposure to blue light stimulates the expression of the clock gene PER2 in humans. *Eur J Neurosci.* 2006;23(4):1082–6. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04613.x>
- [16] Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC, *et al.* Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(16):2997–3025. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1579-2>
- [17] Boutin JA, Jockers R. Melatonin controversies, an update. *J Pineal Res.* 2021;70(2):e12702. <https://doi.org/10.1111/jpi.12702>
- [18] Gamble KL, Berry R, Frank SJ, Young ME. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(8):466–75. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.78>
- [19] Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci.* 2012;35:445–62. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153128>
- [20] Harfmann BD, Schroder EA, Esser KA. Circadian rhythms, the molecular clock, and skeletal muscle. *J Biol Rhythms.* 2015;30(2):84–94. <https://doi.org/10.1177/0748730414561638>
- [21] Mason IC, Qian J, Adler GK, Scheer FA. Impact of circadian disruption on glucose metabolism: implications for type 2 diabetes. *Diabetología.* 2020;63(3):462–72. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05059-6>
- [22] Jagannath A, Taylor L, Wakaf Z, Vasudevan SR, Foster RG. The genetics of circadian rhythms, sleep and health. *Hum Mol Genet.* 2017;26(R2):R128–38. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx240>

- [23] Drew JE, Williams LM, Hannah LT, Barrett P, Abramovich DR, Morgan PJ. Melatonin receptors in the human fetal kidney: 2-(125I) iodomelatonin binding sites correlated with expression of Mel1a and Mel1b receptor genes. *J Endocrinol.* 1998;156(2):261–8. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1560261>
- [24] Brydon L, Petit L, Delagrangre P, Strosberg AD, Jockers R. Functional expression of MT2 (Mel1b) melatonin receptors in human PAZ6 adipocytes. *Endocrinology.* 2001;142(10):4264–71. <https://doi.org/10.1210/endo.142.10.8423>
- [25] Zibolka J, Bazwinsky-Wutschke I, Mühlbauer E, Peschke E. Distribution and density of melatonin receptors in human main pancreatic islet cell types. *J Pineal Res.* 2018;65(1):e12480. <https://doi.org/10.1111/jpi.12480>
- [26] Torres-Farfan C, Richter HG, Rojas-García P, Vergara M, Forcelledo ML, Valladares LE, *et al.* MT1 Melatonin receptor in the primate adrenal gland: inhibition of adrenocorticotropin-stimulated cortisol production by melatonin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):450–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021048>
- [27] Dubocovich ML, Yun K, Al-Ghoul WM, Benloucif S, Masana MI. Selective MT2 melatonin receptor antagonists block melatonin-mediated phase advances of circadian rhythms. *FASEB J.* 1998;12(12):1211–20. <https://doi.org/10.1096/fasebj.12.12.1211>
- [28] Lewy AJ. Clinical applications of melatonin in circadian disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2003;5(4):399. DOI: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2003.5.4/alewy>
- [29] Lewy AJ, Ahmed S, Jackson JML, Sack RL. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol Int.* 1992;9(5):380–92. <https://doi.org/10.3109/07420529209064550>
- [3] Wajid F, Poolacherla R, Mim FK, Bangash A, Rutkofsky IH. Therapeutic potential of melatonin as a chronobiotic and cytoprotective agent in diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord.* 2020;1–29. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00585-2>
- [31] Raygan F, Ostadmohammadi V, Bahmani F, Reiter RJ, Asemi Z. Melatonin administration lowers biomarkers of oxidative stress and cardio-metabolic risk in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2019;38(1):191–6. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.12.004>
- [32] Kędziora-Kornatowska K, Szewczyk-Golec K, Kozakiewicz M, Pawluk H, Czuczejko J, Kornatowski T, *et al.* Melatonin improves oxidative stress parameters measured in the blood of elderly type 2 diabetic patients. *J Pineal Res.* 2009;46(3):333–7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2009.00666.x>
- [33] Ortiz-Franco M, Planells E, Quintero B, Acuña-Castroviejo D, Rusanova I, Escames G, *et al.* Effect of melatonin supplementation on antioxidant status and DNA damage in high intensity trained athletes. *Int J Sports Med.* 2017;38(14):1117–25. <https://doi.org/10.1055/s-0043-119881>
- [34] Cardinali DP, Escames G, Acuña-Castroviejo D, Ortiz F, Fernández-Gil B, Guerra-Librero A, *et al.* Melatonin-induced oncostasis, mechanisms and clinical relevance. *J Integr Oncol.* 2016;S1(006):1–25. <https://doi.org/10.4172/2329-6771.S1-006>
- [35] Lauritzen ES, Kampmann U, Smedegaard SB, Støy J. Effects of daily administration of melatonin before bedtime on fasting insulin, glucose and insulin sensitivity in healthy adults and patients with metabolic diseases. A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;95(5):691–701. <https://doi.org/10.1111/cen.14576>
- [36] Malaguarnera R, Ledda C, Filippello A, Frasca F, Francavilla VC, Ramaci T, *et al.* Thyroid Cancer and Circadian Clock

- Disruption. *Cancers*. 2020;12(11):3109. <https://doi.org/10.3390/cancers12113109>
- [37] Reiter RJ, Tan DX, Galano A. Melatonin: exceeding expectations. *Physiology*. 2014;29(5):325–33. <https://doi.org/10.1152/physiol.00011.2014>
- [38] Lozano A, Marruecos J, Rubió J, Farré N, Gómez-Millán J, Morera R, *et al.* Randomized placebo-controlled phase II trial of high-dose melatonin mucoadhesive oral gel for the prevention and treatment of oral mucositis in patients with head and neck cancer undergoing radiation therapy concurrent with systemic treatment. *Clin Transl Oncol*. 2021;23(9):1801–10. <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02586-w>
- [39] Rayyan YM, Tayyem RF. Non-alcoholic fatty liver disease and associated dietary and lifestyle risk factors. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2018;12(4):569–75. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.03.016>
- [40] Porter-Starr KN, Orenduff M, McDonald SR, Mulder H, Sloane R, Pieper CF, *et al.* Influence of weight reduction and enhanced protein intake on biomarkers of inflammation in older adults with obesity. *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2019;38(1):33–49. <https://doi.org/10.1080/21551197.2018.1564200>
- [41] Szewczyk-Golec K, Rajewski P, Gackowski M, Mila-Kierzenkowska C, Wesołowski R, Sutkowy P, *et al.* Melatonin supplementation lowers oxidative stress and regulates adipokines in obese patients on a calorie-restricted diet. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8494107>
- [42] Chojnacki C, Walecka-Kapica E, Klupinska G, Pawłowicz M, Blonska A, Chojnacki J. Effects of fluoxetine and melatonin on mood, sleep quality and body mass index in postmenopausal women. *J Physiol Pharmacol*. 2015;66(5):665–71.
- [43] Mansoori A, Salimi Z, Hosseini SA, Hormoznejad R, Jafarirad S, Bahrami M, *et al.* The effect of melatonin supplementation on liver indices in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Complement Ther Med*. 2020;52:102398. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102398>
- [44] Bahrami M, Cheraghpour M, Jafarirad S, Alavinejad P, Asadi F, Hekmatdoost A, *et al.* The effect of melatonin on treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized double blind clinical trial. *Complement Ther Med*. 2020;52:102452. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102452>
- [45] Gandolfi JV, Di Bernardo APA, Chanes DAV, Martin DF, Joles VB, Amendola CP, *et al.* The effects of melatonin supplementation on sleep quality and assessment of the serum melatonin in ICU patients: A randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2020;48(12):e1286–93. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004690>
- [46] Khaing K, Nair BR. Melatonin for delirium prevention in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2020;133:181–90. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.12.020>
- [47] Rodríguez-Rubio M, Figueira JC, Acuña-Castroviejo D, Borobia AM, Escames G, de la Oliva P. A phase II, single-center, double-blind, randomized placebo-controlled trial to explore the efficacy and safety of intravenous melatonin in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit (MelCOVID study): a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):1–3. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04632-4>
- [48] Ziaei A, Davoodian P, Dadvand H, Safa O, Hassanipour S, Omidi M, *et al.* Evaluation of the efficacy and safety of Melatonin in moderately ill patients with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):1–3. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04737-w>

- [49] Paul MA, Gray G, Kenny G, Pigeau RA. Impact of melatonin, zaleplon, zopiclone, and temazepam on psychomotor performance. *Aviat Space Environ Med.* 2003;74(12):1263-70.
- [50] Suhner A, Schlagenhaut P, Tschopp A, Hauri-Bionda R, Friedrich-Koch A, Steffen R. Impact of melatonin on driving performance. *J Travel Med.* 1998;5(1):7-13. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.1998.tb00448.x>
- [51] Andersen LP, Gögenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The safety of melatonin in humans. *Clin Drug Investig.* 2016;36(3):169-75. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0368-5>
- [52] Nordlund JJ, Lerner AB. The effects of oral melatonin on skin color and on the release of pituitary hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977;45(4):768-74. <https://doi.org/10.1210/jcem-45-4-768>
- [53] Shaw KM, Stern GM, Sandler M. Melatonin and parkinsonism. *The Lancet.* 1973;301(7797):271. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(73\)90118-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(73)90118-9)
- [54] Lyseng-Williamson KA. Melatonin prolonged release. *Drugs Aging.* 2012;29(11):911-23. <https://doi.org/10.1007/s40266-012-0018-z>
- [55] Invima. Listado de registros sanitarios vigentes de medicamentos con principio activo [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/4033749/RS-MEDICAMENTOS-PAGINAWEB_VIGENTES+MAR+2021.pdf