

Melatonina, su uso en pediatría

Antonio Muñoz Hoyos

Hospital Universitario de Granada. Dpto. de Pediatría.

Me van a permitir que empiece este encuentro recordando un libro editado hace años que se titulaba "Melatonina, realidad actual y posibilidades futuras en Pediatría", en el que participaron importantes autoridades en la materia como fue el Prof. Reiter, el pinealólogo que más ha aportado al conocimiento de esta hormona y sus efectos. En ese texto ya se proponían una serie de posibilidades futuras que el tiempo, de alguna manera, ha venido a corroborar.

La glándula pineal es un órgano endocrino de origen neural, que se caracteriza por determinadas particularidades: a) Desde un punto de vista citológico posee una población celular única y homogénea "el pinealocito", elemento neuroendocrino que funciona íntimamente relacionado con los cambios de luminosidad ambiental. b) Su actividad circadiana depende del control que sobre ella ejerce el núcleo supraquiasmático hipotalámico, el cual a su vez depende de fibras nerviosas procedentes de la retina a través del nervio óptico. c) Tiene la capacidad de producir compuestos peptidérgicos, melatonina y otros tres metoxiindoles, entre ellos el 5-metoxi-triptofol. d) Sin grandes dificultades metodológicas puede mantenerse con facilidad en medios de cultivo, lo que posibilita que su estudio funcional se vea facilitado. e) Su principal producto hormonal "melatonina" es considerado una "hormona maestra" capaz de regular la producción de otras, la cual se produce a partir del triptófano, aminoácido esencial que debe ser administrado en la dieta.

En toda la historia de la investigación pineal, el descubrimiento considerado más importante por la trascendencia que posteriormente ha tenido, fue la descripción de la estructura de su principal hormona por parte de Aaron Lerner y col. en 1958, los cuales a partir de 250.000 pineales de vacas y tras un laboriosísimo trabajo identificaron una sustancia

la N-acetil-5-metoxi-triptamina o melatonina. Lerner era un dermatólogo de Yale que andaba buscando una hormona que resolviese el problema de color que tenían las personas con vitíligo. Anteriormente ya había descubierto otra hormona capaz de oscurecer la piel, la MSH (melanocito-estimulante), y pensaba que una anormal producción de melatonina debía ser la causa del vitíligo. Al descubrirla la llamó melatonina por una doble razón; en primer lugar "mela" porque esta hormona era capaz de aclarar las células que producen el pigmento melánico y "tonina" porque esta nueva sustancia descubierta era un derivado metabólico de la serotonina. Tras su identificación intentó administrarla a los pacientes con la enfermedad sin conseguir ningún resultado, por lo que se desanimó abandonando sus investigaciones en esta línea, sin ser consciente de la trascendencia que su hallazgo tendría para los años venideros.

En 1977 Reiter proponía que la glándula pineal del hámster podría ser la fuente de una hormona antigonal que desempeñaría un papel en la respuesta fotoperiódica. Cuando el hámster es sometido a ciclos de oscuridad constante o de días cortos, experimenta una atrofia testicular, efecto que se vuelve reversible tras la extirpación de la glándula pineal. El propio Reiter propugnó posteriormente que la melatonina podría ser una de las hormonas antigonadales responsables de este efecto. Posteriormente y ya de una forma continuada han ido describiéndose nuevos aspectos funcionales relacionados con la melatonina como su relación con los mecanismos que regulan las situaciones de vigilia-sueño, su participación como hormona del período postictal refractario en los trastornos convulsivos, su acción como hormona tranquilizadora antagónica en cierta medida del cortisol y en consecuencia "anti-estrés", su papel modulador del sistema inmune y, su ya clásica participación en los

ritmos biológicos. Entre todas estas acciones nos interesan especialmente su reconocimiento como un potente antioxidante (Reiter) y su capacidad para inducir el sueño. Con todo ello, en la actualidad se puede afirmar que:

a) Se trata de una molécula que ha experimentado importantes cambios en la evolución filogenética pasando de ser una estructura química que en conexión con la glándula pineal permitía controlar las oscilaciones térmicas ambientales, hasta nuestros días en que se admite su gran protagonismo en la esfera neuroendocrinológica. Con el paso del tiempo la melatonina ha pasado a ocupar un lugar relevante en toda la escala de los seres vivos: 1) Está presente en toda la naturaleza viva (animales y plantas), de tal manera que su presencia ha sido detectada incluso en dinoflagelados del primario. 2) Su estructura es la misma, sin la más mínima modificación. Pocas moléculas poseen esta cualidad. Estructura que no se ha modificado en ningún sentido, ni en el tiempo, ni en el organismo en el que se ha descrito. 3) En el ser humano curiosamente la localización de la glándula pineal se encuentra ubicada en el lugar de máxima protección, circunstancia que en opinión de expertos antropólogos y evolucionistas no puede ser gratuita.

b) Se trata de una secreción hormonal, cuya máxima producción y en consecuencia su mayor importancia se centra precisamente en la edad pediátrica, finalizada la etapa puberal su secreción empieza un descenso paulatino y progresivo hasta los últimos años de la vida. En consecuencia la edad infantil es un momento idóneo para estudiar aspectos de su fisiología y fisiopatología.

c) Entre las diversas funciones que hasta el momento se le ha atribuido, es especialmente importante su capacidad para inducir el sueño, particularidad que ha sido suficientemente documentada en personas mayores y menos en la edad pediátrica. En este orden de ideas, el tiempo y la información disponible irán matizando la magnitud e importancia de cada una de funciones.

De todas formas la literatura ha sido profusa y no siempre esclarecedora, recientemente en el *PubMed* se recogían 15.686 aportaciones científicas sobre melatonina, de las que 2.269 son revisiones. Con la reciente aparición en el mercado nacional de varias presentaciones comerciales de melatonina se ha abierto un interesante debate sobre su uso en los trastornos del sueño en la infancia. Volviendo al *PubMed*, y refiriendonos a niños menores de 23 meses ("*All Infant: birth-23 months*"), introduciendo como palabras clave "*melatonin*" y "*sleep*" se recogen 61 aportaciones (17 son revisiones), y 5 de ellas son "ensayos clínicos controlados y aleatorizados" o metaanálisis. Con independencia de los

comentarios que se susciten con posterioridad, nos parece más interesante profundizar algo sobre los papeles de la melatonina como neuroprotectora, inductora del sueño y antioxidante, acciones que de alguna manera guardan relación.

La Asociación Española de Pediatría, con buen criterio, ha elaborado un documento con ciertas recomendaciones, las cuales constituyen una buena fuente de información para el pediatra práctico, pero a nuestro entender se dispone de evidencia y experiencia suficiente para poder emplearse, no de una forma indiscriminada, sino bajo unos criterios y planteamientos rigurosos, que antes o después acabarán imponiéndose. La comercialización va a permitir eliminar trabas legales a la investigación y disponer de financiación para establecer protocolos que permitan definir con precisión sus propiedades clínicas, dosis e indicaciones. Si hasta el momento presente la investigación clínica (no así la básica) sobre melatonina es relativamente escasa, es debido precisamente a que como hormona natural no se puede patentar y que al sintetizarse fácilmente en el laboratorio es muy económica, por lo que no ha interesado nunca a los laboratorios farmacéuticos, mucho más preocupados en desarrollar análogos, no más potentes pero sí muchísimo más caros y, por supuesto, patentables.

Ante estos comentarios creemos que procede fundamentar el papel de la melatonina sobre los ritmos sueño-vigilia y sus posibilidades futuras.

Es conocido cómo los distintos medicamentos que se han empleado para combatir el insomnio (antihistamínicos, barbitúricos, benzodiazepinas, etc.) tienen numerosos y a veces importantes efectos secundarios como: taquicardia, sequedad de mucosas, pesadez, amnesias, distorsión de las fases del sueño, etc. En cambio, en diversos trabajos se ha podido comprobar cómo la melatonina no posee efectos secundarios importantes, aunque se han descrito puntualmente; cefaleas, vómitos, etc. En este sentido, se han realizado diversos experimentos encaminados a descubrir posibles efectos secundarios de la melatonina, entre los cuales destacan por su interés los siguientes: a) A pesar de administrarse cantidades muy altas, no ha sido posible definir la dosis letal 50 (DL50), al no advertirse efectos negativos en animales de laboratorio. b) En un trabajo realizado en ancianos mayores de 80 años se pudo demostrar que dosis tan elevadas como 50 mg de melatonina no tenían efectos negativos en esferas tan determinantes como la memoria, capacidad de concentración o actividad motora. c) En un ensayo doble ciego en voluntarios sanos que tomaron durante dos meses 10 mg/día (tres a cinco veces la dosis recomendada para inducir sueño) no se advirtieron efectos secundarios sobre aspectos comportamentales, capacidades

sensoriales, así como sobre diversos parámetros hematológicos y bioquímicos. d) Se ha podido comprobar que con el tiempo dosis terapéuticas (2 mg) no pierden actividad y continúan ejerciendo su acción inductora del sueño sin ninguna dificultad. e) Sólo han sido referidas además de la somnolencia un cierto estado de cansancio cuando se han administrado en voluntarios dosis de 240 mg. f) Incluso se ha descrito que una dosis de 0.5 mg tomada durante meses por un paciente con desajuste del ritmo circadiano sueño-vigilia, es capaz de regularlo e inducir un ritmo de aproximadamente 24 horas. En este orden de ideas, es interesante la lectura del trabajo de Sahelian específicamente dedicado al estudio de la melatonina y el sueño, y más aún la revisión publicada por Jan y col referida al empleo de aMT en los trastornos del sueño en la infancia. Se ha publicado un estudio doble ciego, controlado con placebo, acerca de la eficacia de 5 mg de melatonina durante un mes, en 40 niños de 6-12 años de edad con trastorno para la inducción del sueño de más de 1 año de duración. Sólo en el grupo tratado se obtuvo un acortamiento significativo del tiempo transcurrido hasta apagar la luz, con acortamiento del tiempo de inicio del sueño (tanto según el diario de sueño como el registro actigráfico) y un incremento del tiempo total de sueño. Se observó además un adelanto del momento horario de ocurrencia del pico de melatonina. Como efecto secundario se anotó cefalea leve en 2 niños, en los primeros días del ensayo. Dieciocho meses después de terminado, 13 de los 38 niños en los que se realizó un seguimiento, habían suspendido la medicación al normalizarse el patrón de sueño. Sólo uno no encontró mejoría a largo plazo. Un niño desarrolló una epilepsia generalizada leve cuatro meses después del inicio del estudio.

En niños con retraso psicomotor grave se observa con elevada frecuencia un patrón irregular de sueño y una excreción urinaria muy baja de 6-sulfatoximetatonina con ausencia de variación circadiana, hallazgos que de alguna manera hemos corroborado en aportaciones propias. En el conjunto de estudios publicados en este tipo de pacientes, bajo tratamiento con melatonina se observa un incremento del porcentaje de sueño nocturno, con mejor eficiencia, manteniéndose inalterado el tiempo total de sueño en 24 horas al descender los periodos de sueño diurnos, sin ocurrencia de efectos secundarios. De su utilidad como inductora del sueño se

ha propuesto como una buena alternativa para lograr la sedación farmacológica en distintos procedimientos como pueden ser realización de un EEG, etc. en base a que no altera la macroestructura del sueño, notándose únicamente una reducción del tiempo de latencia del mismo.

Por otra parte, y en lo que hasta el momento se conoce, la melatonina se ha mostrado tan eficaz como cualquiera de los somníferos empleados en el mercado, aún no estando totalmente aclarado el mecanismo íntimo a partir del cual produce esta interesante acción. De todas formas sí que hay explicaciones indirectas de gran interés: a) Es sobradamente conocido cómo el ritmo natural circadiano de la actividad del hombre sueño/vigilia sigue un periodo aproximado de 24 horas, íntimamente relacionado con la producción de melatonina, de tal manera que incluso la presencia de luz durante la noche hará que desaparezca la producción de melatonina y el individuo se despierte. b) Ha sido demostrado que el descenso de la temperatura corporal crea lo que se llama la "*antesala del sueño*". La temperatura empieza a descender al caer la noche, admitiéndose que la melatonina es la hormona responsable de este descenso que facilita la relajación muscular propio de la "*antesala del sueño*". c) Además en los mecanismos íntimos del sueño se ha involucrado a determinadas aminas biógenas y péptidos cerebrales, estrechamente relacionados estructural y funcionalmente con la melatonina. Teóricamente se podrían definir dos posibles indicaciones para la administración terapéutica de melatonina: 1) Cuando exista una escasa producción hormonal, que en principio sólo la encontraríamos en pocos niños. 2) Cuando se compruebe la existencia de un trastorno en el ritmo de producción, circunstancia en la que podremos encontrarnos con un importante número de niños, los cuales pueden presentar a su vez manifestaciones tan variadas como trastornos en la higiene del sueño, cólicos periumbilicales, apneas del sueño, terrores nocturnos, trastornos convulsivos, etc. En consecuencia creemos que existen claras evidencias de la relación melatonina-sueño, así como un amplio e importante grupo de situaciones que habitualmente encontramos en nuestros pacientes pediátricos que pudieran ser candidatos a su empleo, por lo que ante la ausencia demostrada de efectos secundarios importantes, se debería individualizar cada caso y evaluar su posible beneficio.