

Cronofarmacología de la melatonina en un grupo de sujetos normales de la ciudad de México

Julia Moreno*
Aurora Belmont**
Gerardo Heinze*
Guadalupe López*
Ariadna Gómez*
Arsenio Rosado*
Carlos Valverde***

Summary

The possible use of melatonin (MEL) as a therapeutic agent in psychiatry has been studied for many years, especially in sleep disorders. However, information regarding the optimum time and the best administration route for this hormone is scarce and confuse. The present study reports the pharmacokinetics of MEL in a group of nine healthy volunteers that received a single total dose of 20 mg either in the morning (08:00 h) or at night (20:00 h). Results demonstrate significant differences depending on the time of administration. When administered in the morning, MEL plasmatic levels were higher and attained its maximum concentrations in a shorter time. These results indicate that independently of the administered dose, the biodisponibility of MEL is significantly influenced by the circadian temporal organization of the organism.

Key words: Melatonin, chronopharmacokinetic.

Resumen

Durante varios años se ha estudiado la posibilidad de utilizar la melatonina en la psiquiatría, como un agente terapéutico particularmente en los trastornos del sueño. Son pocos los estudios que nos informan sobre la farmacocinética de la melatonina, y no hay referencia que indique el tiempo óptimo y la mejor vía de administración de esta hormona. El presente trabajo tiene como objetivo, el estudio farmacocinético de la melatonina desde un punto de vista cronobiológico. Para esto, se midieron los niveles plasmáticos de la hormona después de la administración de una dosis de 20 mg por vía sublingual en la mañana (08:00 h) y en la noche (20:00 h) en nueve sujetos sanos de la ciudad de México.

Las variables farmacocinéticas de la melatonina mostraron diferencias estadísticamente significativas cuando la hormona se administró durante la mañana, con respecto a la dosis nocturna, lo que demuestra la influencia de los ritmos circadianos en la biodisponibilidad de la melatonina.

Palabras clave: Cronofarmacología, melatonina.

* Servicios Clínicos, Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco 101. San Lorenzo Huipulco 14370, México, D.F.

** Farmacología Clínica, Instituto Nacional de Perinatología.

*** Centro de Neurobiología. UNAM.

Introducción

En los seres humanos, la glándula pineal, o epífisis, representa el término evolutivo de un órgano que ha sido sometido a profundas modificaciones durante su evolución. El estudio de la controvertida función de esta glándula ha cobrado nueva fuerza por su importante relación con los sistemas circadianos, sobre todo a través de la secreción rítmica de la neurohormona melatonina (1,2).

Se sabe que el control rítmico endógeno de la melatonina se lleva a cabo por medio del núcleo supraquiasmático hipotalámico, que normalmente está sincronizado las 24 horas del día por el ciclo luz-obscuridad, por vía de la retina; de ahí que la principal función de esta hormona sea la de sincronizar la actividad biológica del medio interno con el fotoperíodo.

La melatonina (N-acetil-5 metoxitriptamina) fue aislada por Lerner en 1958. Esta hormona es muy lipofílica, propiedad que favorece su paso al torrente sanguíneo y a los compartimientos biológicos del cerebro, ya que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica (1).

La glándula pineal sintetiza melatonina a partir del triptofano que es hidroxilado y descarboxilado, dando lugar a la serotonina. La subsecuente N-acetilación de la serotonina por la N-acetil transferasa y la participación de la hidroxil-indol-o-metil transferasa forma la N-acetil serotonina y, finalmente, la melatonina (3).

Esta hormona es vertida desde los pinealocitos hacia la circulación general, y de ahí a los órganos blanco, entre los cuales se ha sugerido que el sistema nervioso central (SNC) es el principal. La melatonina es metabolizada principalmente en el hígado a 6-hidroxisulfatomelatonina, y en menor medida en el SCN a N-acetil-5 metoxikinuramina (4).

En la bibliografía se ha descrito una clara relación en los animales entre los ritmos de secreción estacional de la melatonina y la fisiología reproductiva (5). Sin embargo, en los seres humanos esta relación no se

encuentra claramente establecida. Se ha indicado que hay un trastorno afectivo estacional (TAE) (6) que se presenta en algunos pacientes durante el invierno de los países nórdicos. Este síndrome se trató con éxito prolongando el fotoperiodo mediante la exposición de los sujetos a la luz artificial (6), lo cual originó que disminuyera la secreción de la melatonina; de hecho, se sabe que en los seres humanos se requiere de 2500 lux para suprimir completamente la producción de melatonina, mientras que en los pacientes maniaco-depresivos se observa una hipersensibilidad a la luz, ya que solamente se requiere de 500 lux para suprimirla (1).

Por otro lado, hay estudios que muestran que la melatonina influye en la regulación de la temperatura corporal (7,8). La relación del cerebro con el medio ambiente, de acuerdo con la intensidad de la luz (9), induce la producción del sueño (10) y determina el inicio de la pubertad (11).

La melatonina tiene una toxicidad mínima. Barchas (1967) indicó que no fue posible determinar la dosis letal media (DL50) de esta hormona en los ratones, ya que 800 mg/kg no fueron suficientes para provocar su muerte, y no fue posible utilizar concentraciones más altas de melatonina debido a su limitada solubilidad en el agua (12).

En los seres humanos se ha reportado que los efectos colaterales y la toxicidad de la melatonina exógena son mínimos. Los sujetos se quejaron de calambres abdominales (4) sólo cuando se administraron dosis de 3 a 6 gr de melatonina durante un mes.

En los vuelos intercontinentales la administración de la hormona a voluntarios sanos produce una mejoría en los síntomas provocados por la alteración del horario (*jet-lag*) (13,14). Se ha sugerido que el *jet-lag* se presenta debido a la desincronización de los ritmos biológicos, y como la administración de la melatonina produce una resincronización de éstos, mejora el estado del sujeto. Estas evidencias plantean la posibilidad de que la melatonina pueda tener aplicaciones clínicas en los sujetos que presentan este tipo de alteraciones; tal es el caso de los enfermos deprimidos o los trabajadores de turnos alternos.

Son pocos los estudios sobre la farmacocinética de la melatonina, que nos ayuden a discernir qué sucede con esta molécula una vez administrada. Asimismo, no hay datos que nos indiquen el tiempo óptimo para administrar esta sustancia a las diferentes horas del día, pero lo que sí se sabe, es que, en general, las variables farmacocinéticas de un fármaco, tales como: la velocidad de absorción, la distribución, la interacción, el metabolismo y la excreción, se relacionan con los ritmos biológicos (15).

Debido a que la melatonina se propone como un posible agente terapéutico en psiquiatría, el presente trabajo tiene como objetivo estudiar la farmacocinética de la melatonina desde un punto de vista cronobiológico.

Material y método

En 9 voluntarios sanos (5 hombres y 4 mujeres) se estudiaron las concentraciones plasmáticas de la

melatonina antes y después de la administración por vía sublingual de una dosis de 20 mg de la hormona preparada en solución alcohólica. La melatonina se administró al mismo sujeto a las 08:00 y a las 20:00 horas. A los voluntarios se les colocó un catéter con una llave de tres vías, y se colectaron muestras de sangre antes de la administración de la melatonina (tiempo 0) y a los 5, 15, 30, 45, 60, 120 y 240 minutos postdosis.

Las muestras de sangre se recolectaron en tubos de vidrio que contenían EDTA al 10 % como anticoagulante, y que estaban protegidas de la luz; se centrifugaron a 3000 r.p.m. durante 15 min. a 4°C. El plasma obtenido se alícuotó en microtubos bajo una corriente de nitrógeno, almacenándolos a -70°C hasta analizarlos. La determinación de melatonina se hizo por Cromatografía de Líquidos de Alta Presión (HPLC) de acuerdo con la técnica modificada por Moreno y cols. (16,17).

A todos los voluntarios se les solicitó que llenaran un cuestionario con el fin de detectar cualquier reacción o síntoma que se pudiera presentar después de la administración del fármaco.

Análisis farmacocinético y estadístico

Los resultados de las concentraciones de melatonina plasmática se ajustaron a un modelo abierto de un compartimiento con cinética de eliminación lineal. De acuerdo con un análisis de regresión lineal de mínimos cuadrados, se obtuvo la constante de eliminación (k_e). El área bajo la curva de la concentración contra el tiempo se obtuvo por el método de los trapecios del tiempo cero al infinito (ABC). La vida media de eliminación ($t_{1/2}$), el volumen de distribución (V_d) y la depuración (CI) se calcularon de acuerdo con las siguientes fórmulas: $t_{1/2} = \ln 2/k_e$, $V_d = \text{Dosis}/CP$; $CI = \text{DOSIS} / ABC$, donde, considerando la biodisponibilidad alta de la melatonina, CP es la concentración plasmática.

Se mostró la diferencia en los valores de las variables farmacocinéticas ($t_{1/2}$ el, V_d , ABC y CI) de las concentraciones máximas obtenidas (C_{pmax}), y el tiempo en que se obtuvieron éstas (t_{max}) de ambos horarios de administración por medio de una prueba estadística de t pareada.

Resultados

Se estudiaron 9 voluntarios sanos de 26.55 ± 3.64 años en promedio y 65.5 ± 10.88 kg de peso. Los resultados de las concentraciones plasmáticas de melatonina de los nueve voluntarios, tanto del estudio matutino como del nocturno, se ajustaron a un modelo abierto de un compartimiento. En la figura 1 se muestran las curvas de concentración contra el tiempo de los 9 voluntarios después de una dosis de 20 mg por vía sublingual en la mañana y en la noche.

El tiempo en que se alcanzó la concentración máxima (t_{max}) después de una dosis de melatonina fue diferente cuando ésta se administró en la mañana, con respecto a la administración nocturna, 21.66 ± 7.9 y

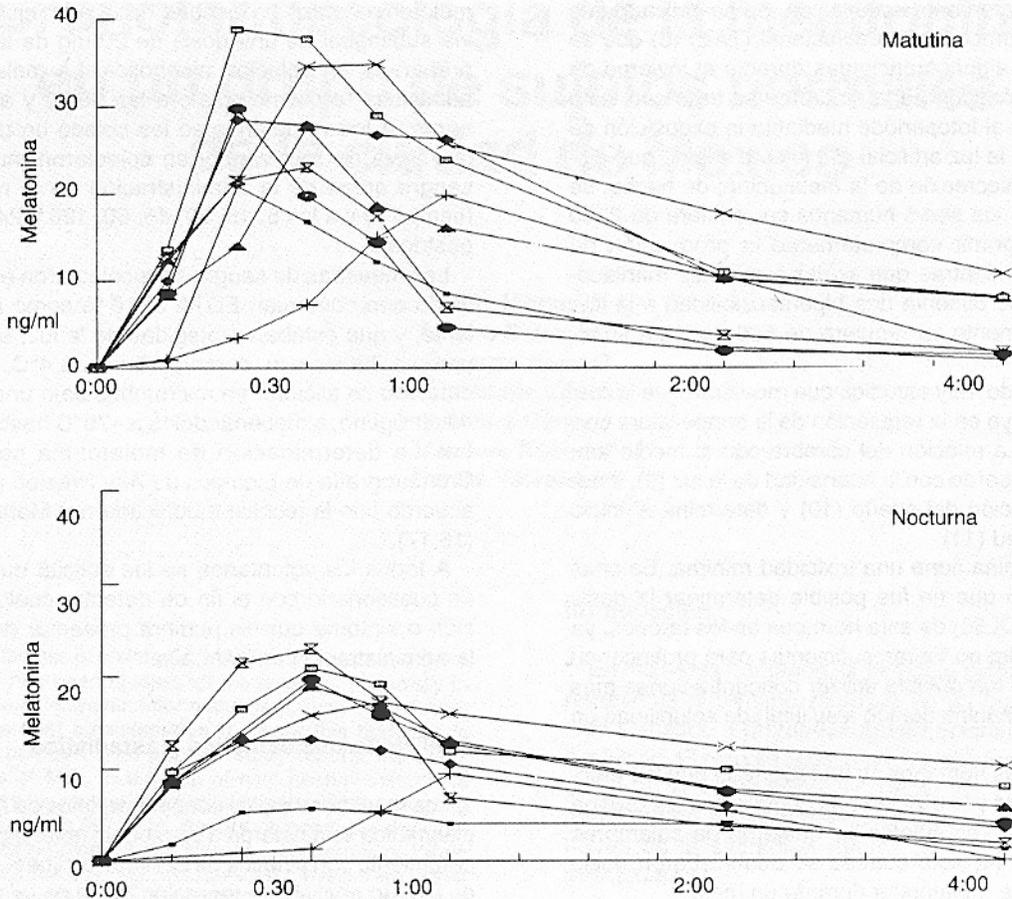


Figura 1. Concentración plásmática de melatonina después de administrar una dosis de 20 mg de melatonina a 9 voluntarios sanos, durante la mañana (superior) y la noche (inferior).

48.3 ± 28.8 minutos en la mañana y en la noche, respectivamente ($p = .01$). Los valores de concentración plasmática máxima (C_{pmax}) fueron mayores cuando la dosis se tomaba en el día, y presentaba una diferencia estadística con los valores nocturnos, 29.6 ± 8.15 y 15.6 ± 5.7 pg/ml día y noche, respectivamente (cuadro 1).

La vida media de eliminación de la melatonina varió de 48 a 132 minutos cuando este fármaco se administraba durante el día, con un valor promedio de 99.62 ± 31.6 minutos, y durante la noche los valores variaron de 73 a 258 minutos con promedio de 136.9 ± 67.04 minutos, sin presentar diferencia estadísticamente significativa entre los dos horarios de dosificación. Los valores del área bajo la curva ABC sí presentaron diferencias estadísticamente significativas cuando la dosis se tomaba durante la mañana con respecto a la dosis nocturna (73.39 ± 27.1 y 43.0 ± 16.0 ng/ml/hr en el día y en la noche, respectivamente). Otra de las variables farmacocinéticas que presentó diferencia estadísticamente significativa fue el volumen de distribución, con mayor volumen en los voluntarios nocturnos. Por otro lado, no se observó ninguna diferencia en la depuración de melatonina cuando se administraba durante el día con respecto a la dosis nocturna (cuadro 1). Cabe señalar que prácticamente todos los voluntarios refirieron como efectos más importantes la sensación de pesadez y sedación entre los 30 y 60

minutos postdosis, cuando la melatonina se administró en la mañana, mientras que sólo uno de los voluntarios refirió estos síntomas en la administración nocturna.

Discusión

En el presente estudio se observan variaciones en la cinética de la melatonina cuando se administra una misma dosis por vía sublingual aun mismo sujeto, pero

CUADRO 1
Parámetros farmacocinéticos de melatonina de los voluntarios que recibieron 20 mg por vía sublingual en la mañana y en la noche

Parámetro	Matutino	Nocturno	P
	X + D.S.	X + D.S.	
t max (min)	21.66 (7.90)	48.30 (28.80)	0.01*
Cp max (ng/ml)	29.60 (8.15)	15.60 (5.70)	0.0009*
t 1/2 el (min)	99.62 (31.60)	136.90 (67.04)	0.09 NS
ABC (ng/ml/hr)	73.39 (27.10)	43.00 (16.00)	0.001*
Vd (l/kg)	3.19 (0.67)	7.40 (3.10)	0.01*
Cl (ml/kg/min)	79.70 (35.50)	135.93 (55.37)	0.09 NS

* Diferencia estadísticamente significativa

N.S. = No significativo, t max = tiempo para alcanzar la concentración máxima

C max = concentración máxima, t1/2 el = vida media de eliminación, ABC = área bajo la curva, Vd = volumen de distribución, Cl = depuración.

a diferente hora del día. Hay pocos estudios sobre la cinética que guarda la melatonina en el hombre y no siempre se refieren a las variables farmacocinéticas de la misma y la importancia que tiene el horario de dosificación. En 1983 Waldhauser informó de un t_{1/2} de absorción de 24 minutos sin mencionar la hora del día en que se administró la dosis (18). Anteriormente, Iguchi refirió un t_{1/2} de distribución de 5 min y un t_{1/2} de eliminación de 43 min cuando la melatonina se administraba por vía intravenosa (19). Vakkuri y cols., al estudiar a 5 voluntarios a los que les administraron 100 mg de melatonina por vía oral a las 9:15 horas (dos horas después del desayuno), observaron los picos máximos a los 60 min postdosis, con un t_{1/2} de 40 min (20). En el presente estudio, los picos máximos se observaron a los 21.66 min después de una dosis sublingual matutina, a diferencia de la dosis nocturna, cuyos picos se obtuvieron hasta los 48.3 min postdosis, con un t_{1/2} de eliminación de 99.62 min en la mañana y un t_{1/2} de eliminación de 136.9 min en la noche, no encontrando diferencias estadísticamente significativas.

Las C_{pmax} fueron más altas cuando la melatonina se administraba durante el día; al parecer, el periodo de luz-obscuridad influye sobre los procesos de absorción de la melatonina en los sujetos estudiados. En los estudios de Waldhauser, en los que administró 80 mg de melatonina por vía oral, las C_{pmax} son superiores a los 200 ng/ml. (18) Wetterberg (1978) informó de una C_{pmax} de 143 ng/ml después de los 30 min cuando administraba una dosis oral de 100 mg de melatonina (21), mientras que Vakkuri (20) obtuvo una C_{pmax} de 101 ng/ml en suero, 60 min después de administrar 100 mg de melatonina por vía oral. En el presente estudio, las C_{pmax} obtenidas fueron de 29.9 ± 8.15 y 15.6 ± 5.7 ng/ml en el día y la noche, respectivamente. Benes y col. obtuvieron C_{pmax} de 190 pg/ml, 399 pg/ml y 824 pg/ml después de colocar un parche mucoadhesivo bucal de melatonina durante dos horas, a dosis de 0.5, 1 y 2 mg, respectivamente, y refieren que la misma dosis de la hormona, administrada por vía oral, incrementa al doble las C_{pmax} (22).

En un estudio anterior realizado en nuestro laboratorio, con voluntarios sanos a los cuales se les administraron 2 mg de melatonina por vía sublingual, se obtuvieron concentraciones pico promedio de 9.52 ng/ml (17).

Es importante considerar que la melatonina presentó grandes diferencias en sus concentraciones plasmáticas cuando se administró a diferentes horas del día. Cuando se administraba por la mañana, la melatonina se absorbía más rápidamente, presentado picos más altos en menor tiempo que la dosis nocturna. Posiblemente esto se debe a que las estructuras encargadas de los procesos de absorción presentan menos actividad durante la noche. Las ABC son otras variables que se ven afectadas por el horario de dosificación; en este estudio se observaron valores más altos cuando la melatonina se administraba por la mañana que cuando se administraba por la noche (73.39 ± 27.1 y 43 ± 16.0 ng/ml/hr) con la dosis matutina y con la nocturna, respectivamente. Algunos autores reportan un ABC de 0.762 ng/ml/hr cuando se administran

dosis de 10 µg por vía intravenosa, observando que aumenta hasta el doble en los pacientes con cirrosis (23). En el estudio en voluntarios sanos que tomaron 2 mg de melatonina durante el día, las ABC variaron de 1.709 a 27.642 ng/ml/hr (17).

Por otro lado, la mayor parte de la melatonina que se administra se metaboliza en el hígado, y se indica que sólo el 0.1 % de esta molécula se elimina como tal en el riñón, eliminándose en mayor proporción en forma de sulfato o glucurónido (24,25). En nuestro estudio esta variable farmacocinética no se vio afectada por el horario de dosificación, obteniéndose resultados de depuración de 0.32 ± 0.15 ml/kg/min y 0.52 ± 0.33 ml/kg/min cuando se administraba en el día y en la noche, respectivamente.

Algunos estudios, aunque no son propiamente de cronofarmacología, nos permiten observar el efecto de la melatonina cuando se administra a diferentes horas del día, como es el caso del estudio de Nickelsen en 1989, en el que observó que aumentaba la sensación de fatiga cuando se administraba a los voluntarios una dosis de 50 mg de melatonina por la mañana, sin observar este efecto cuando la melatonina se administraba por la noche (19:00 hrs) (26). Morton y col. (1989) refieren que disminuye significativamente la presión diastólica después de administrar 25 mg y 50 mg por vía oral durante la mañana, mientras que cuando la dosis era de una quinta parte, este efecto no se observaba (27). En otro estudio con melatonina y placebo se observó que disminuía la latencia y aumentaba el sueño REM cuando se administraban 50 mg de melatonina por vía intravenosa por la mañana, con respecto a la administración nocturna, en la que no se observaron estos efectos (24). La administración matutina de 1.7 mg de melatonina por vía nasal induce el sueño (10). James observó que aumentaba la latencia del sueño REM cuando se administraban 5 mg de melatonina por la noche, o una dosis menor (1 mg) a los pacientes con insomnio (28,29).

Otros autores indican que cuando la melatonina se administra durante el día a los pacientes con depresión, se produce un desfaseamiento del pico de secreción de esta hormona, haciendo que se retarde; lo opuesto se observa cuando la melatonina se administra durante la noche, presentándose el pico de secreción de melatonina anticipadamente (30). Sin embargo, todos estos estudios no mencionan ningún efecto sobre los parámetros farmacocinéticos de la melatonina que nos sugieran los esquemas de dosificación más adecuados.

Conclusiones

En el presente estudio se muestra claramente cómo influyeron el día y la noche en los procesos de absorción, distribución y eliminación de la melatonina en un pequeño grupo de sujetos sanos de la ciudad de México. La falta de estudios sobre el tema nos plantea la necesidad de estudiar más la cronofarmacocinética y su relación con la farmacodinamia en los diferentes procesos patológicos en los que se ha referido la utilidad terapéutica de la melatonina.

REFERENCIAS

1. CLAUSTRAT B: Melatonin in humans. neuroendocrinological and pharmacological aspects. *Nucl Med Biol*, 177(7): 625:632, 1990.
2. ARENDT J: Melatonin and the human circadian system En: Miles A, Philbrick DRS, Thompson C (eds). *Melatonin Clinical Perspectives*. Oxford University Press. Great, 1988.
3. ARENDT J: Melatonin: A new probe in psychiatric investigation? *British Journal of Psychiatry*, 155:585-590, 1989.
4. REITER JR: Comparative aspects of pineal melatonin rhythms in mammals. *Atlas of Science* 0894 (3761):111-16, 1988.
5. TAMARKIN L, BAIRD CJ, ALMEIDA OFX: Melatonin: A coordinating signal for mammalian reproduction? *Science*, 227:714-20, 1985.
6. ROSENTHAL EN, DAVID AS, GILLIN JC: Seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 41:72-80, 1984.
7. LEWY AJ, SACK RL, LATHAM J: Melatonin and the acute suppressant effect of light may help regulate circadian rhythms in humans. *Adv Pineal Res*, 5:285-293, 1991.
8. CAGNACCI A, ELLIOTT JA, YEN, SSC: Melatonin: A major regulator of the circadian rhythm of core temperature in humans: *J Clin Endocrinol Metab*, 75:447-452: 1992.
9. REITER R: Melatonin: The chemical expression of darkness. *Mol Cell Endocrinol*, 79:C153-C158, 1991.
10. VOLLRATH L, SEMM P, GAMMELG: Sleep induction by intranasal application of melatonin. *Adv Biosci*, 29:327-329, 1981.
11. WALDHAUSER F, WEISZENHACHER G, FRISCH H, ZEITL HUBER U, WALDHAUSER M, WURTMAN RJ: Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet*, 1:362-365, 1984.
12. BARCHAS JD, DECOSTA F, SPECTOR: Acute pharmacology of melatonin. *Nature*, 214:919 - 920, 1967.
13. PETRE K, DAWSON A, THOMPSON L, BROOK R: A double-blind trial of melatonin as a treatment for jet-lag in international cabin crew. *Biol Psychiatry*, 33:526-530, 1993.
14. ROSENTHAL EN, DAVID AS, GILLIN JC: Seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 41:72-80, 1984.
15. HALBERG F, KABAT HF, KLEIN, P : Chronopharmacology: A therapeutic frontier. *Am J Hosp Pharm*, 37:101-6, 1980.
16. PLEBANI M, MASIERO M, BURLINA A, CHIOZZA ML, SCANARINI M: Measurement of melatonin in blood by radioimmunoassay. *Child's Nerv Syst*, 6:220-231.
17. MORENO J, LOPEZ G, BAUER J, HEINZE G, GOMEZ A, ROSADO A, BELMONT A, GOMEZ H, DUARTE G: El perfil farmacocinético de melatonina en una muestra de sujetos sanos de la ciudad de México. *Anales*, Instituto Mexicano de Psiquiatría, 6:74-79, 1995.
18. WALDHAUSER F, LYNCH HJ, WURTMAN RJ: Melatonin in human body fluids: Clinical significance. En: Reiter RJ, (eds) *The Pineal Gland*. Raven Press, Nueva York, 1984.
19. IGUCHI H: Melatonin serum levels and metabolic clearance rate in patients with liver cirrosis. *Journal Clinical Endocrinol Metab*, 54:1025-1027, 1982.
20. VAKKURI O, LEPPALUOTO J, KAUPPILA A: Oral administration and distribution of melatonin in human serum, saliva and urine. *Life Sciences*, 37:489-495, 1985.
21. WETTERGERG L, ERIKSSON O, FRIBERG Y, VANGBO B: A simplified radio immunoassay for melatonin and its application to biological fluids, preliminary observations on the half-life of plasma melatonin in man. *Clinical Chimica Acta*, 86:169-177, 1978.
22. BENES L, BRUN J, CLAUSTRAT B, DEGRANDE G, DUCLOUXN, GEOFFRIAU M, HORRIERE F, KARSEN-TY H, LAGAIN D: Plasma melatonin (M) and sulfatoxy melatonin (a MT6S) kinetics after transmucosal administration to humans. En: Tovitou Y, Arendt J, Pievet P, (eds). *Melatonin and Pineal Gland -From Basic Science to Clinical Application*, 1993.
23. LANE E, MOSS HB : Pharmacokinetics of melatonin in man: first pass hepatic metabolism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 61:1214-1216, 1985.
24. VAUGHAN G M : Melatonin in humans. *Pineal Research Reviews*, 2:141-201, 1984.
25. LERNER AB, NORDLUND: Melatonin: Clinical pharmacology. *Journal of Neural Transmission*, (Supl.) 13:339-347, 1978.
26. NICKELSEN T, DEMISCH L, DEMISCH K, RADERMACHER B, SCHOFFING: Influence of subchronic intake of melatonin at various times of the day on fatigue and hormonal levels: a placebo-controlled, double blind trial. *J Pineal Res*, 6:325-334.
27. MORTON D J, NAIR D: Effect of oral melatonin at various dose levels on blood pressure of normotensive humans. *Med Sci Res*, 17:837, 1989.
28. JAMES S P, MENDELSON WB, SACK DA, ROSENTHAL NE, WEHR TA: The effect of melatonin on normal sleep. *Neuropsychopharmacology*, 1:41-44, 1987.
29. JAMES SP, SACK DA, ROSENTHAL NE, MENDELSON WB: Melatonin administration in insomnia. *Neuropsychopharmacology*, 3:19-23, 1990.
30. LEWIS AJ, AHMED S, JACKSON JM y cols: Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase - response curve. *Cronobiol Int*, 9:3 80-92, 1992