

A. Morera<sup>1</sup>  
M. Henry<sup>1</sup>  
P. Abreu<sup>2</sup>  
R. Gracia<sup>1</sup>

# Uso terapéutico de la melatonina en psiquiatría: un análisis bibliográfico de 39 años

Departamentos de <sup>1</sup>Medicina Interna, Dermatología, Psiquiatría y <sup>2</sup>Fisiología  
Facultad de Medicina  
Universidad de La Laguna  
Tenerife

**Introducción.** Se realiza una revisión bibliográfica sobre el uso de la melatonina como elemento terapéutico en psiquiatría.

**Métodos.** Como fuente de datos y estrategia de búsqueda se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline que cubrió un período de 39 años (1966-2004). La estrategia de la búsqueda consistió en la intersección de las palabras clave *mental disorders or psychiatry melatonin and therapeutic use*. Se aplicaron dos criterios restrictivos: *a)* sólo se admitió la inclusión de investigaciones realizadas con seres humanos, y *b)* el tipo de trabajos seleccionados consistió en estudios aleatorios controlados.

**Resultados.** Se encontraron 56 artículos, de los cuales 12 fueron excluidos por no estar directamente relacionados con el objetivo del estudio. En 44 artículos la melatonina se usó como elemento terapéutico en diferentes situaciones clínicas. En el 93,2 % de los trabajos la melatonina se utilizó por sus propiedades hipnóticas y/o resincronizantes, mientras que en el 4,5 % de los trabajos se usó por sus propiedades antioxidantes.

**Conclusiones.** El principal uso terapéutico de la melatonina en psiquiatría se produce en el área de los trastornos del sueño, y su uso es minoritario en otras patologías o condiciones psiquiátricas

**Palabras clave:**  
Enfermedad mental. Psiquiatría. Melatonina. Glándula pineal. Uso terapéutico.

*Actas Esp Psiquiatr* 2006;34(5):344-351

## Melatonin therapeutic use in psychiatry: a 39 year bibliographic study

**Introduction.** The therapeutic uses of melatonin in psychiatry are reviewed.

Correspondencia:  
Armando Morera Fumero  
Departamento de Medicina Interna,  
Dermatología y Psiquiatría  
Facultad de Medicina  
Universidad de la Laguna  
Campus de Ofra  
38320 La Laguna (Santa Cruz de Tenerife)  
Correo electrónico: amorera@ull.es

**Methods.** Data source and search strategy: a 39 year period search covering a 39 year period (1966-2004) was carried out using Medline data base. The search strategy consisted in the combination of the key words «mental disorders or psychiatry» and «melatonin and therapeutic use». Two restrictive criteria were applied: *a)* selection of studies carried out in humans, and *b)* only randomized controlled trials were admitted.

**Results.** 56 articles were found. Twelve were excluded because they were not directly related to the study aim. Melatonin was used in 44 articles related to different clinical conditions. It was used because of its hypnotic and/or resynchronizing actions in 93.2 % of the articles, while in 4.5 % of the articles melatonin was used due to its antioxidant properties.

**Conclusions.** The main use of melatonin as a therapeutic agent in psychiatry is in sleep disorders and its use in other psychiatric is minor.

**Key words:**  
Mental illness. Psychiatry. Melatonin. Pineal gland. Therapeutic use.

## INTRODUCCIÓN

El uso terapéutico de la melatonina (MLT) data, al menos, de 1920<sup>1</sup>, cuando Becker utilizó extractos de glándula pineal para tratar a pacientes con *dementia praecox*. No fue hasta 1958 cuando Lerner et al.<sup>2</sup> descubrieron la MLT, mientras buscaban la causa de la despigmentación de la piel en el vitiligo, y no es hasta el año siguiente cuando se aísla su estructura química<sup>3</sup>. El uso terapéutico de la MLT comienza a generalizarse en la década de 1960; aunque inicialmente este uso se hizo mediante la aplicación de extractos de glándula pineal<sup>4</sup>, posteriormente se hizo mediante la utilización de MLT sintética<sup>5</sup>. El espectro clínico inicial al cual se redujo su utilización fue el de la psicosis esquizofrénica<sup>6</sup>, para pasar más tarde a usarse en los trastornos afectivos<sup>7</sup> y posteriormente generalizarse a casi todo el resto de la patología psiquiátrica<sup>8-10</sup>. El objetivo del presente trabajo consiste en realizar una revisión bibliográfica

fica sobre el uso de la MLT como elemento terapéutico en psiquiatría.

## MÉTODOS

Como fuente de datos se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline que cubrió un período de aproximadamente 39 años, desde 1966 hasta agosto de 2004 (búsqueda realizada el 10 de agosto de 2004). La estrategia de la búsqueda consistió en la intersección de las palabras clave *mental disorders OR psychiatry* y *melatonin AND therapeutic use*. Se aplicaron dos criterios restrictivos de selección en la búsqueda. El primer criterio fue de tipo metodológico, ya que queríamos estudios que hubiesen sido realizados mediante un diseño doble ciego, por lo que seleccionamos sólo los estudios aleatorios controlados. El segundo criterio está relacionado con el tipo de la muestra; sólo elegimos estudios que se hubiesen realizado con seres humanos. La sintaxis específica de la búsqueda fue la siguiente: «"Mental Disorders" (MeSH) OR "Psychiatry" (MeSH)», AND «"Melatonin" (MeSH) AND "therapeutic use" (Subheading) AND "Randomized Controlled Trial" (ptyp)» y AND «"human" (MeSH Terms) OR "hominidae" (MeSH Terms) OR "Human" (MeSH Terms)».

## RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica produjo un total de 56 trabajos<sup>11,66</sup>, de los cuales 12 fueron excluidos por las siguientes causas: 1 por ser una revisión sobre los trastornos del estado de ánimo específicos de la mujer<sup>11</sup>, 3 trabajos<sup>12,14</sup> en los que la palabra MLT aparecía en el texto relacionada con el uso de un nuevo antidepresivo (la agomelatina) con propiedades agonistas de la MLT y, por último, 8 artículos<sup>15,22</sup> en los que se utilizaba la MLT como marcador biológico del efecto de diferentes fármacos (modafinilo, ritanserina, fluvoxamina, etc.) y de la terapia lumínica. El resto de los artículos (n = 44) se

pueden dividir en tres grupos diferentes. En un primer grupo de 5 trabajos<sup>23,27</sup> la MLT fue usada como elemento terapéutico en diferentes patologías psiquiátricas. El segundo grupo de artículos está formado por 5 trabajos<sup>28,32</sup> en los que se utilizó la MLT en condiciones diversas: como tratamiento para suspender la toma de hipnóticos en pacientes con insomnio<sup>28</sup>, para estudiar los predictores de la somnolencia inducida por la MLT<sup>29</sup>, para tratar las cefaleas que presentaban un grupo de pacientes afectos de síndrome de retraso de fase del sueño<sup>30</sup>, para estudiar el efecto endocrinológico de su consumo en pacientes con síndrome de retraso de fase del sueño y en voluntarios sanos<sup>31</sup>, y como marcador de validez interna en la adaptación del *Leeds Sleep Evaluation Questionnaire* (LSEQ)<sup>32</sup>. El tercer grupo de artículos, mucho más numeroso, está formado por 34 trabajos<sup>33,66</sup> en los que la MLT se utilizó como agente de tratamiento para diferentes trastornos del sueño. Este subgrupo puede clasificarse a su vez según los tipos de trastornos del sueño acorde con el DSM-IV-TR<sup>67</sup>. Dentro de las disomnias tenemos 9 trabajos en los que la MLT se usó en el insomnio primario<sup>31,44</sup> y otros 7 trabajos en los que la MLT se utilizó en los trastornos del ritmo circadiano<sup>42,48</sup>. Los trastornos del sueño asociados a patología médica<sup>49,53</sup> y los trastornos del sueño asociados a patología psiquiátrica<sup>54,66</sup> conforman el resto de los artículos. En la tabla 1 se presentan más detalladamente todos los artículos en los que se usó la MLT distribuidos por diagnóstico psiquiátrico.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El interés suscitado por la melatonina no es reciente y sigue estando de actualidad a pesar de que aún desconozcamos algunas de sus propiedades fisiológicas, tal y como pone de manifiesto el hecho de que en pleno siglo XXI se sigan publicando trabajos sobre sus efectos fisiológicos<sup>31</sup>. Por tanto, no es de extrañar que los posibles usos terapéuticos de la MLT estén en el proceso inicial de llegar a ser a conocidos por completo.

Tabla 1

Distribución del uso de la melatonina por diagnósticos psiquiátricos

Diagnóstico	Referencia bibliográfica	N.º	%
Trastorno afectivo estacional	23, 24	2	4,5
Trastorno bipolar	25	1	2,2
Esquizofrenia	26, 27	2	4,5
Insomnio primario	32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41	10	22,7
Insomnio sin especificar	28	1	2,2
Trastornos del ritmo circadiano	30, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48	8	18,2
Trastornos del sueño asociados a patología médica	49, 50, 51, 52, 53	5	11,4
Trastornos del sueño asociados a patología psiquiátrica	54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66	13	31,8
Voluntarios sanos	29, 31	2	4,5
Total		44	100

Los principales usos terapéuticos de la MLT se justifican por alguna de las propiedades intrínsecas que posee esta hormona: *a)* propiedades resincronizantes, característica propia de la hormona al actuar directamente sobre el reloj biológico, el núcleo supraquiasmático (NSQ); *b)* propiedades hipnógenas, vinculadas a su patrón de secreción (circadiano) y su capacidad para inducir el sueño; *c)* propiedades antioxidantes, relacionadas con la capacidad para secuestrar radicales libres; *d)* propiedades inmunoestimulantes, por su efecto positivo sobre el sistema inmunológico, y *e)* propiedades anovulatorias, por su efecto inhibitorio sobre la secreción de hormona luteinizante. Esta última acción ha sido claramente descrita en roedores, aunque la utilidad clínica como anaovulatorio en humanos no se ha demostrado. Otras propiedades que se atribuyen a la MLT, como su capacidad antienviejecedora, estimulante de la libido o su utilidad para perder peso, carecen de base científica que permita realizar tales afirmaciones de forma fundada. En la tabla 2 se pueden ver todos los artículos clasificados en base a las propiedades de la MLT según su uso.

Desde el punto de vista cuantitativo, en la presente búsqueda bibliográfica los trabajos sobre el uso clínico de la MLT se han concentrado principalmente en los trastornos del sueño (37 artículos, 84 %), mientras que en el resto de los trabajos (7 artículos, 16 %) la MLT se ha utilizado en otras patologías psiquiátricas o en voluntarios sanos. El motivo principal de su uso en los trastornos psiquiátricos no vinculados a trastornos del sueño se deriva de sus propiedades resincronizantes, habiendo sido utilizada en 3 trabajos<sup>23,25</sup> por esta razón. Una de las hipótesis fisiopatológicas subyacentes en los trastornos afectivos de tipo estacional es que algunos de estos pacientes tienden a presentar un retraso de fase en sus ritmos biológicos con respecto al ciclo vigilia-sueño normal<sup>23,24</sup>. Lewy et al.<sup>23</sup> encontraron que la administración de 0,125 mg de MLT en este tipo de pacientes producía una mejoría en el estado de ánimo, mientras que Wirz-Justice et al.<sup>24</sup> no encuentran ningún efecto sobre el estado de ánimo tras la administración de 5 mg de MLT. Estas diferencias pueden ser explicadas, al menos, por dos factores no excluyentes entre sí. El primero de ellos puede ser debido a la diferente dosis de MLT usada, 0,125 mg frente a 5 mg. El segundo es el momento del día en que se ad-

ministra la MLT. Para que ésta tenga efectividad como resincronizante debe ser administrada dentro de la curva de fase-respuesta<sup>68,69</sup>, o sea, fuera del ciclo fisiológico de secreción de la MLT, que es cuando podemos adelantar o atrasar el reloj biológico mediante la administración externa de MLT. En el trabajo de Wirz-Justice et al.<sup>24</sup> la MLT se administró a las 7 y 23 h, a la finalización del ritmo fisiológico de la MLT y durante el incremento nocturno de la MLT, por tanto fuera de la curva de fase-respuesta. Lewy et al.<sup>23</sup> administraron la MLT en horas externas (8 y 12 h después de despertarse) al ritmo fisiológico de la MLT, lo cual permite compensar mediante un adelantamiento de fase el retraso de fase fisiopatológico que presentan estos pacientes.

El otro trabajo se realizó con pacientes bipolares ciclotípicos<sup>25</sup>. Estos autores plantean como base fisiopatológica del cuadro un adelantamiento de fase de los pacientes cuando están hipomaniacos respecto a cuando están depresivos. Por tanto, administrando MLT por la noche, cuando ocurre la secreción fisiológica de MLT, podríamos aumentar la amplitud de la secreción nocturna y de esta manera prevenir el cambio de fase y por tanto estabilizar el humor de los pacientes bipolares ciclotípicos. Persiguiendo este objetivo los autores administraron 10 mg de MLT a las 22 h durante 12 semanas. No encontraron ningún efecto de la MLT sobre el estado de ánimo ni sobre el sueño de estos pacientes. Los autores explican esta ausencia de efecto debido a la alta dosis de MLT que usaron, ya que los niveles de MLT no disminuirían hasta cero al estar suministrándola exógenamente, y esto probablemente bloquearía la calidad de la señal de encendido-apagado de la MLT normal. Otra explicación alternativa que podría justificar la ausencia de respuesta en este trabajo podría ser el horario de administración de la MLT, a las 22 h, fuera de la curva de fase-respuesta; por tanto, la señal externa (MLT administrada) se confundiría, al superponerse, con la señal fisiológica (secreción nocturna de MLT).

Los dos trabajos restantes fueron publicados por Shamir et al.<sup>26,27</sup>. Estos autores intentaron aprovechar las propiedades antioxidantes de la MLT, por lo que administraron MLT a pacientes afectados de psicosis esquizofrénica y discinesia tardía. Aunque la base fisiopatológica cierta subyacente en la

Tabla 2

## Distribución del uso de la melatonina según su mecanismo de acción

Motivo de uso	Referencia bibliográfica	N.º	%
Efecto hipnótico	28, 29, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66	29	66
Efecto resincronizante	23, 24, 25, 30, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48	11	25
Efecto hipnótico/resincronizante	53	1	2,2
Efecto antioxidante	26, 27	2	4,5
Efecto endocrinológico	31	1	2,3
<b>Total</b>		<b>44</b>	<b>100</b>

discinesia tardía no está clara y presenta controversias, una de las hipótesis existentes se basa en los efectos tóxicos de los radicales libres. Los antipsicóticos aumentan el recambio (*turnover*) de dopamina, lo cual produce un aumento de radicales libres de oxígeno y la consecuente destrucción de las membranas celulares del cuerpo estriado y la sustancia negra. Por tanto, si administráramos un antioxidante, y la MLT es uno de los antioxidantes más potentes, podríamos mejorar los síntomas de discinesia tardía. Estos autores, en su primer trabajo<sup>26</sup>, no encontraron ningún efecto sobre la discinesia tardía al administrar 2 mg de MLT de liberación retardada durante 4 semanas a un grupo de pacientes con psicosis esquizofrénica y discinesia tardía. Concluyen que es posible que con una dosis tan baja de MLT este efecto no se produzca. En el siguiente trabajo<sup>27</sup>, administraron 10 mg de MLT de liberación retardada durante 6 semanas y obtuvieron una disminución significativa en las puntuaciones de la Escala de movimientos involuntarios anormales (*Abnormal Involuntary Movement Scale*, AIMS). Desde nuestro punto de vista, este dato parece sugerir que algunas de las propiedades fisiológicas de la MLT cuando se administra externamente pueden ser dependientes de la dosis.

El segundo grupo de artículos está formado por cinco trabajos<sup>28-32</sup> en los que se abordó el uso de la MLT de una forma diferente: aprovechando las propiedades hipnóticas de la MLT. Garfinkel et al.<sup>28</sup> encontraron que la administración de 2 mg de MLT de liberación retardada fue efectiva para interrumpir el uso de las benzodiazepinas en un grupo de pacientes afectados de insomnio. Jean-Louis et al.<sup>29</sup> estudiaron en un grupo de voluntarios sanos algunas variables de las que podía depender el efecto hipnótico de la MLT. Encontraron que tras la administración de 6 mg de MLT la variable que mejor predice su efecto hipnótico es el número de horas que los sujetos han pasado previamente en el exterior, sometidos a un claro ritmo de luz natural y oscuridad. Cuantas más horas en un ambiente exterior, mayor efecto hipnótico de la MLT. Nagtegaal et al.<sup>30</sup> estudiaron el efecto de la toma de 5 mg de MLT en un grupo de 5 pacientes que presentaban síndrome de retraso de fase del sueño y cefaleas. Encontraron que todos mejoraban de sus cefaleas, y explicaron este efecto de la MLT como debido a un ajuste del reloj biológico, producido por la MLT o por una modificación del sistema vascular y nociceptivo de los individuos. Ni-nomiya et al.<sup>31</sup> estudiaron el efecto endocrinológico del consumo de 1 mg de MLT ingerida a las 9 h en un grupo de 12 voluntarios sanos y un grupo de 12 pacientes con síndrome de retraso de fase del sueño, que habían sido tratados en el año previo con cantidades variables (entre 0,75 y 1,5 mg) de MLT. Encontraron que en todos los sujetos la ingesta de 1 mg de MLT producía un aumento significativo de los niveles de prolactina, sin haber diferencias entre los voluntarios sanos y los pacientes con síndrome de retraso del sueño. Tarrasch et al.<sup>32</sup> administraron 2 mg de MLT de liberación retardada a pacientes con insomnio y estudiaron la consistencia interna del LSEQ. Encontraron que tanto para la condición placebo como para la condición MLT el LSEQ tenía una alta consistencia interna.

El tercer, y más numeroso, grupo de artículos está formado por 34 trabajos<sup>33,66</sup> en los que mayoritariamente la MLT se utilizó por una de sus propiedades más precozmente descritas: las hipnógenas<sup>70</sup>. Este subgrupo se puede clasificar según los tipos de trastornos del sueño acorde con el DSM-IV-TR<sup>67</sup> en las siguientes categorías: insomnio primario<sup>33,41</sup>, trastornos del ritmo circadiano<sup>42,48</sup>, trastornos del sueño asociados a patología médica<sup>49,53</sup> y trastornos del sueño asociados a patología psiquiátrica<sup>54,66</sup>.

El efecto de la MLT en el insomnio primario fue estudiado en diferentes poblaciones, tanto en niños como adultos y personas mayores<sup>33,41</sup>, apareciendo un total de 9 trabajos en los que la MLT se usó como agente hipnótico. A pesar de la diferente metodología usada en los trabajos, ya revisada por nosotros en un trabajo previo<sup>71</sup>, podríamos decir que, en general, la MLT ha sido efectiva para tratar el insomnio como síntoma. Además, debemos tener en cuenta que el diagnóstico de insomnio primario del DSM-IV-TR<sup>67</sup> agrupa al menos dos categorías diagnósticas distintas de la clasificación de la American Sleep Disorders Association<sup>72</sup>, esto es, el insomnio idiopático y el insomnio psicofisiológico, existiendo además un tercer cuadro sindrómico: el insomnio relacionado con el envejecimiento, no reconocido como entidad independiente por ninguna de las clasificaciones actuales. Probablemente, mezclar estos tres tipos de insomnio, como hace el DSM-IV-TR<sup>67</sup>, no sea lo más apropiado, ya que generalmente suelen asociarse estos diagnósticos con poblaciones de muy diferente edad, niños, adultos y personas mayores, que presentan un patrón fisiológico de secreción de MLT con diferentes amplitudes para cada grupo de edad<sup>73,74</sup>. A pesar de esta mezcla, diferentes dosis de MLT en diferentes diagnósticos y diferentes grupos de edades, la mayoría de los trabajos coinciden en encontrar un efecto beneficioso de la MLT en estos tipos de insomnio.

Los trastornos del ritmo circadiano son otro grupo de trastornos primarios del sueño en los que la capacidad resincronizante de la MLT ha sido la razón principal de su uso. El trastorno por retraso de fase, los trastornos del ritmo ocasionados por los viajes transoceánicos (*jet-lag*) y los trastornos producidos por el trabajo por turnos rotatorios son ejemplos típicos. Los dos trabajos encontrados sobre el retraso de fase del sueño<sup>42,43</sup> han informado de un efecto beneficioso de la MLT en este tipo de trastorno. Por el contrario, no existe acuerdo sobre el efecto de la MLT en el *jet-lag*<sup>44,46</sup>. Mientras que Spitzer et al.<sup>44</sup> encontraron que ni 0,5 ni 5 mg de MLT eran útiles para tratar los síntomas del *jet-lag*, Shuner et al.<sup>45</sup> encuentran una mejoría en estos síntomas tras la administración de 5 mg de MLT. La posible explicación de estas diferencias puede ser debida a que en el trabajo de Spitzer et al.<sup>44</sup> la MLT se tomaba en el momento de irse a dormir, mientras que en el de Shuner et al.<sup>45</sup> se tomaba entre las 17 y 21 h del tiempo local, lo que permitiría resincronizar con más facilidad el NSQ con el tiempo local. Lagarde et al.<sup>46</sup> estudiaron el efecto de 6 mg de MLT y 2 mg de cafeína sobre el rendimiento físico de un grupo de militares tras un viaje transoceánico con 7 h de diferencia entre

el tiempo de salida y el de llegada. Encontraron que ambos tratamientos eran superiores al placebo en las diferentes pruebas físicas que realizaron. James et al.<sup>47</sup> estudiaron el efecto de 6 mg de MLT tomada después del turno de trabajo (23-7 h) y antes de acostarse en un grupo de trabajadores de urgencias que trabajaban en turno rotatorio. No encontraron ningún efecto de la MLT sobre la mejoría en el sueño. El trabajo de Sharkey et al.<sup>48</sup> se realizó simulando las condiciones de un trabajo por turnos rotatorios en un período de 48 h. Estos autores encontraron que, tras administrar 1,8 mg de MLT de liberación retardada, los sujetos podían dormir mejor el primer día, pero este efecto desaparecía al segundo día, por lo que los autores sugieren una posible tolerancia a los efectos de la MLT.

Los dos grupos anteriores de trastornos del sueño se clasifican como disomnias, que son trastornos primarios del sueño. En los siguientes párrafos comentaremos los trastornos no primarios del sueño.

Uno de estos grupos son los trastornos del sueño vinculados a patología médica<sup>49,53</sup>. Aunque se han estudiado diferentes patologías médicas, la mayoría de los trabajos llegan a la conclusión de que la MLT es una opción válida y segura para tratar los problemas de insomnio en este tipo de población. La MLT ha mostrado ser eficaz al tratar los trastornos del sueño asociados a la fibromialgia<sup>50</sup>, la esclerosis tuberosa<sup>51</sup> y el tinnitus<sup>52</sup>. Andrade et al.<sup>49</sup> estudiaron la eficacia de dosis variables de MLT (entre 3 y 12 mg) en pacientes con diferentes patologías médicas (cardiológica, pulmonar, hepática, etc.), encontrando que la mayoría de los pacientes se beneficiaban del tratamiento con MLT; además, este tratamiento estaba libre de efectos adversos. No obstante, la interpretación liberal que hacen algunos autores sobre la inocuidad de la MLT para tratar los trastornos del sueño debe ser tomada con cautela, ya que, como nosotros hemos revisado<sup>75</sup>, el tratamiento con MLT puede producir a veces efectos adversos indeseables. En el trabajo de Sack et al.<sup>53</sup> se utilizó la MLT para sincronizar el ritmo del sueño en un grupo de pacientes ciegos que presentaban ritmos libres, no ajustados al patrón circadiano normal, ya que por su patología carecen de la señal lumínica que les ayude a sincronizarse con el ritmo vigilia-sueño. Este doble uso de la MLT, sincronizador e hipnótico, demostró ser útil para este tipo de pacientes.

Finalmente queda el grupo de trastornos del sueño asociados a patología psiquiátrica<sup>54,66</sup>. En tres trabajos se administró MLT a pacientes con demencia y trastornos del sueño<sup>54,56</sup>. En ningún caso se encontró que la MLT fuese útil para tratar este tipo de trastorno. Shamir et al.<sup>57</sup> encontraron que la administración de 2 mg de MLT de liberación retardada producía una mejoría en la eficiencia del sueño en pacientes esquizofrénicos que previamente presentaban una baja calidad de sueño. En otro trabajo<sup>58</sup>, la administración de cantidades variables de MLT de liberación retardada (entre 5 y 10 mg) producía una mejoría en los trastornos del sueño de un grupo de pacientes afectados de trastorno depre-

sivo mayor, aunque el efecto sobre los síntomas depresivos era nulo. Leppamaki et al.<sup>59</sup> administraron durante 3 semanas 2 mg de MLT de liberación retardada a un grupo de pacientes con trastorno afectivo estacional subclínico, encontrando que no sólo mejoraban de los trastornos del sueño, sino que además estos pacientes presentaban una mejoría del estado de ánimo. Probablemente la explicación para esta diferencia de efecto terapéutico de la MLT en ambos trabajos respecto a la respuesta del estado de ánimo reside en los diagnósticos de los pacientes. Mientras que en el trabajo de Dolberg et al.<sup>58</sup> no hay descrita una clara estacionalidad del estado de ánimo, en el trastorno afectivo estacional, como su nombre indica, la fluctuación del estado de ánimo se corresponde con los cambios estacionales, por tanto, ésta podría ser la explicación para esta diferencia. Para futuras investigaciones en las que se quisiera estudiar el efecto de la MLT sobre el estado de ánimo sería deseable elegir pacientes con trastornos afectivos que no presentasen trastornos del sueño. De esta manera podríamos estudiar de manera independiente el posible efecto antidepressivo de la MLT del efecto hipnótico. Grunhaus et al.<sup>60</sup> estudiaron durante 3 meses el efecto de administrar 5 o 10 mg de MLT de liberación retardada en un grupo de pacientes con depresión mayor tratados con 20 o 40 mg de fluoxetina y tras ser sometidos a terapia electroconvulsiva. Los autores concluyeron que la adición de MLT a un tratamiento antidepressivo estándar no producía efectos adicionales sobre el sueño ni en el estado de ánimo.

Dentro de este grupo de trastornos del sueño asociados con patología psiquiátrica encontramos un grupo de cinco trabajos en los que se usó la MLT para tratar problemas de sueño en niños<sup>61,64</sup> y adolescentes<sup>65</sup> con importantes trastornos del desarrollo y patología neurológica. Todos los trabajos han informado de un efecto beneficioso de la MLT sobre este tipo de trastornos en estos tipos de población.

Mención aparte merece el trabajo de Kunz et al.<sup>66</sup> en el que se estudia un grupo de pacientes psiquiátricos afectados de diferentes trastornos del sueño (insomnio idiopático, narcolepsia, trastornos de conducta en el sueño REM, síndrome de piernas inquietas y trastornos de movimiento periódico de las piernas), encontrando que la toma de 3 mg de MLT entre las 22 y 24 h producía una mejoría en estos pacientes. Aunque la muestra de pacientes es pequeña, e incluso algunos diagnósticos sólo constan de un caso, hubiese sido muy interesante si estos autores hubieran determinado previamente al tratamiento los niveles plasmáticos basales de MLT, ya que en algunos cuadros como la narcolepsia se han descrito trastornos del ritmo circadiano de la MLT con niveles diurnos elevados equivalentes a los niveles nocturnos de MLT<sup>76</sup>.

Podríamos finalizar esta revisión afirmando que las aplicaciones clínicas de la MLT en psiquiatría se basan principalmente en su efecto hipnótico y/o resincronizante (93,2% de los trabajos). El otro uso de la MLT, por su efecto antioxidante, es minoritario (4,5%) comparado con el uso por su

efecto hipnótico y/o resincronizante. Además, sería deseable tener en cuenta una serie de recomendaciones metodológicas para la realización de futuros trabajos, de tal manera que la intervariabilidad en los resultados de las diferentes investigaciones fuese la mínima posible. Primero, la mezcla de diagnósticos psiquiátricos debería evitarse dentro de un mismo grupo de sujetos. No deberían incluirse dentro del mismo grupo de estudio diagnósticos psiquiátricos en los que existe un claro patrón estacional de la clínica con otros diagnósticos psiquiátricos en los que este patrón no está descrito. Segundo, el uso de diferentes dosis de MLT, la forma galénica de administración (de liberación rápida o retardada) y la hora de administración de la MLT deberían estar perfectamente explicitados en todos los trabajos. Tercero, debería tenerse en cuenta la posibilidad de la existencia concomitante de una patología psiquiátrica conjuntamente con un trastorno del sueño en el mismo paciente. Cuarto, el desconocimiento por la mayoría de los investigadores de que el efecto resincronizante de la MLT depende de la curva de fase-respuesta debería ser tenido en cuenta cuando la razón del uso de la MLT sea por su acción resincronizante. Quinto, es probable que el efecto terapéutico de la MLT no sea igual para una persona que tiene un déficit en la secreción de MLT que para una persona que tiene una secreción normal. Para futuras investigaciones en psiquiatría sería conveniente que se realizase un estudio basal sobre el patrón de secreción de la persona y posteriormente ver cómo se modifica por el uso de psicofármacos, terapia lumínica, la toma de MLT sintética o cualquier otra circunstancia que desee estudiarse.

#### AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a los servicios bibliográficos de los laboratorios Sanofi-Synthelabo y Almirall la colaboración prestada para la localización de la bibliografía necesaria para la realización del presente trabajo.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Becker WH. Epiglandol bei dementia praecox. *Ther Halbmonatshefte* 1920;34:667-8.
2. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee T, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Amer Chem Soc* 1958;80:2587.
3. Lerner AB, Case JD, Heinselman RV. Structure of melatonin. *J Am Chem Soc* 1959;81:6084-5.
4. Eldred SH, Bell NW, Sherman LJ. A pilot study comparing the effects of pineal extract and a placebo in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 1960;263:1330-5.
5. Wirz J, Cajochen C, Nussbaum P. A schizophrenic patient with an arrhythmic circadian rest-activity cycle. *Psychiatry Res* 1997; 73:83-90.
6. Altschule MD. Some effects of acetone dried beef pineal substance in chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 1957;257:919-26.
7. Carman JS, Post RM, Buswell R, Goodwin FK. Negative effects of melatonin on depression. *Am J Psychiatry* 1976;133:1181-6.
8. Robertson JM, Tanguay PE. Case study: the use of melatonin in a boy with refractory bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:822-5.
9. Jean-Louis G. Effects of melatonin in two individuals with Alzheimer's disease. *Percept Mot Skills* 1998;87:331-9.
10. Parry BL, Rosenthal NE, Tamarkin L, Wehr TA. Treatment of a patient with seasonal premenstrual syndrome. *Am J Psychiatry* 1987; 144:762-6.
11. Parry BL, Newton RP. Chronobiological basis of female-specific mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2001;25(Suppl. 5):S102-8.
12. Loo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT<sub>2C</sub> antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17:239-47.
13. Loo H, Dalery J, Macher JP, Payen A. Etude pilote comparant en aveugle l'effet thérapeutique de deux doses d'agomelatine-agoniste des récepteurs de la melatonine et antagoniste des récepteurs 5HT<sub>2c</sub>-chez 30 patients. *Encephale* 2002;28:356-62.
14. Loo H, Dalery J, Macher JP, Payen A. Etude pilote comparant en aveugle l'effet thérapeutique de deux doses d'agomelatine, agoniste des récepteurs de la melatonine et antagoniste des récepteurs 5HT<sub>2C</sub>, chez 30 patients présentant un épisode dépressif majeur. *Encephale* 2003;29:165-71.
15. Brismar K, Hylander B, Eliasson K, Rossner S, Wetterberg L. Melatonin secretion related to side-effects of beta-blockers from the central nervous system. *Acta Med Scand* 1988;223:525-30.
16. Brun J, Chamba G, Khalifallah Y, Girard P, Boissy I, Bastuji H, et al. Effect of modafinil on plasma melatonin, cortisol and growth hormone rhythms, rectal temperature and performance in healthy subjects during a 36 h sleep deprivation. *J Sleep Res* 1998;7:105-14.
17. Cole RJ, Smith JS, Alcalá YC, Elliott JA, Kripke DF. Bright-light mask treatment of delayed sleep phase syndrome. *J Biol Rhythms* 2002;17:89-101.
18. Den Boer JA, Westenberg HG. Serotonin function in panic disorder: a double blind placebo controlled study with fluvoxamine and ritanserin. *Psychopharmacology (Berl)* 1990;102:85-94.
19. Hajak G, Rodenbeck A, Adler L, Huether G, Bandelow B, Herrendorf G, et al. Nocturnal melatonin secretion and sleep after doxepin administration in chronic primary insomnia. *Pharmacopsychiatry* 1996;29:187-92.
20. Jacobsen FM, Sack DA, Wehr TA, Rogers S, Rosenthal NE. Neuroendocrine response to 5-hydroxytryptophan in seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:1086-91.
21. Thompson C, Stinson D, Smith A. Seasonal affective disorder and season-dependent abnormalities of melatonin suppression by light. *Lancet* 1990;336:703-6.
22. Van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG. Psychopharmacological treatment of social phobia: clinical and biochemical effects of brofaromine, a selective MAO-A inhibitor. *Eur Neuropsychopharmacol* 1992;2:21-9.
23. Lewy AJ, Bauer VK, Cutler NL, Sack RL. Melatonin treatment of winter depression: a pilot study. *Psychiatry Res* 1998;77:57-61.
24. Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K, Gisin B, Arendt J, Aldous M, et al. Morning or night-time melatonin is ineffective in seasonal affective disorder. *J Psychiatr Res* 1990;24:129-37.
25. Leibenluft E, Feldman-Naim S, Turner EH, Wehr TA, Rosenthal NE. Effects of exogenous melatonin administration and withdrawal

- in five patients with rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58:383-8.
26. Shamir E, Barak Y, Plopsky I, Zisapel N, Elizur A, Weizman A. Is melatonin treatment effective for tardive dyskinesia? *J Clin Psychiatry* 2000;61:556-8.
  27. Shamir E, Barak Y, Shalman I, Laudon M, Zisapel N, Tarrasch R, et al. Melatonin treatment for tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1049-52.
  28. Garfinkel D, Zisapel N, Wainstein J, Laudon M. Facilitation of benzodiazepine discontinuation by melatonin: a new clinical approach. *Arch Intern Med* 1999;159:2456-60.
  29. Jean-Louis G, von Gizycki H, Zizi F. Predictors of subjective sleepiness induced by melatonin administration. *J Psychosom Res* 1999;47:355-8.
  30. Nagtegaal JE, Smits MG, Swart AC, Kerkhof GA, van der Meer YG. Melatonin-responsive headache in delayed sleep phase syndrome: preliminary observations. *Headache* 1998;38:303-7.
  31. Ninomiya T, Iwatani N, Tomoda A, Miike T. Effects of exogenous melatonin on pituitary hormones in humans. *Clin Physiol* 2001; 21:292-9.
  32. Tarrasch R, Laudon M, Zisapel N. Cross-cultural validation of the Leeds sleep evaluation questionnaire (LSEQ) in insomnia patients. *Hum Psychopharmacol* 2003;18:603-10.
  33. Almeida Montes LG, Ontiveros Uribe MP, Cortes SJ, Heinze MG. Treatment of primary insomnia with melatonin: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Psychiatry Neurosci* 2003;28:191-6.
  34. Baskett JJ, Broad JB, Wood PC, Duncan JR, Pledger MJ, English J, et al. Does melatonin improve sleep in older people? A randomized crossover trial. *Age Ageing* 2003;32:164-70.
  35. Dawson D, Rogers NL, van den Heuvel CJ, Kennaway DJ, Lushington K. Effect of sustained nocturnal transbuccal melatonin administration on sleep and temperature in elderly insomniacs. *J Biol Rhythms* 1998;13:532-8.
  36. Ellis CM, Lemmens G, Parkes JD. Melatonin and insomnia. *J Sleep Res* 1996;5:61-5.
  37. Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet* 1995;346:541-4.
  38. James SP, Sack DA, Rosenthal NE, Mendelson WB. Melatonin administration in insomnia. *Neuropsychopharmacology* 1990; 3:19-23.
  39. Smits MG, Nagtegaal EE, van der HJ, Coenen AM, Kerkhof GA. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2001;16:86-92.
  40. Smits MG, van Stel HF, van der HK, Meijer AM, Coenen AM, Kerkhof GA. Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:1286-93.
  41. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM, Taylor JA, Shi JP, Leclair OU. Melatonin treatment for age-related insomnia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4727-30.
  42. Dahlitz M, Alvarez B, Vignau J, English J, Arendt J, Parkes JD. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet* 1991;337:1121-4.
  43. Kayumov L, Brown G, Jindal R, Buttoo K, Shapiro CM. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effect of exogenous melatonin on delayed sleep phase syndrome. *Psychosom Med* 2001 63:40-8.
  44. Spitzer RL, Terman M, Williams JB, Terman JS, Malt UF, Singer F, et al. Jet lag: clinical features, validation of a new syndrome-specific scale, and lack of response to melatonin in a randomized, double-blind trial. *Am J Psychiatry* 1999;156:1392-6.
  45. Suhner A, Schlagenhauf P, Hofer I, Johnson R, Tschopp A, Steffen R. Effectiveness and tolerability of melatonin and zolpidem for the alleviation of jet lag. *Aviat Space Environ Med* 2001;72:638-46.
  46. Lagarde D, Chappuis B, Billaud PF, Ramont L, Chauffard F, French J. Evaluation of pharmacological aids on physical performance after a transmeridian flight. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33:628-34.
  47. James M, Tremea MO, Jones JS, Krohmer JR. Can melatonin improve adaptation to night shift? *Am J Emerg Med* 1998;16:367-70.
  48. Sharkey KM, Fogg LF, Eastman CI. Effects of melatonin administration on daytime sleep after simulated night shift work. *J Sleep Res* 2001;10:181-92.
  49. Andrade C, Srihari BS, Reddy KP, Chandramma L. Melatonin in medically ill patients with insomnia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2001;62:41-5.
  50. Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA, Lázaro MA, Roseff MG, Brusco LI, et al. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2000;19:9-13.
  51. O'Callaghan FJ, Clarke AA, Hancock E, Hunt A, Osborne JP. Use of melatonin to treat sleep disorders in tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:123-6.
  52. Rosenberg SI, Silverstein H, Rowan PT, Olds MJ. Effect of melatonin on tinnitus. *Laryngoscope* 1998;108:305-10.
  53. Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, Stevenson J, Keith LD. Melatonin administration to blind people: phase advances and entrainment. *J Biol Rhythms* 1991;6:249-61.
  54. Haffmans PM, Sival RC, Lucius SA, Cats Q, van Gelder L. Bright light therapy and melatonin in motor restless behaviour in dementia: a placebo-controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:106-10.
  55. Serfaty M, Kennell-Webb S, Warner J, Blizard R, Raven P. Double blind randomised placebo controlled trial of low dose melatonin for sleep disorders in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:1120-7.
  56. Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, Schafer K, Gamst A, Grundman M, et al. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep* 2003;26:893-901.
  57. Shamir E, Laudon M, Barak Y, Anis Y, Rotenberg V, Elizur A, et al. Melatonin improves sleep quality of patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2000;61:373-7.
  58. Dolberg OT, Hirschmann S, Grunhaus L. Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:1119-21.
  59. Leppamaki S, Partonen T, Vakkuri O, Lonnqvist J, Partinen M, Laudon M. Effect of controlled-release melatonin on sleep quality, mood, and quality of life in subjects with seasonal or weather-associated changes in mood and behaviour. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:137-45.
  60. Grunhaus L, Hirschman S, Dolberg OT, Schreiber S, Dannon PN. Coadministration of melatonin and fluoxetine does not improve the 3-month outcome following ECT. *J ECT* 2001;17:124-8.

61. Dodge NN, Wilson GA. Melatonin for treatment of sleep disorders in children with developmental disabilities. *J Child Neurol* 2001;16:581-4.
62. Jan JE, Hamilton D, Seward N, Fast DK, Freeman RD, Laudon M. Clinical trials of controlled-release melatonin in children with sleep-wake cycle disorders. *J Pineal Res* 2000; 29:34-39.
63. Jan JE, Espezel H, Appleton RE. The treatment of sleep disorders with melatonin. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:97-107.
64. McArthur AJ, Budden SS. Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Dev Med Child Neurol* 1998;40:186-92.
65. Niederhofer H, Staffen W, Mair A, Pittschieler K. Brief report: melatonin facilitates sleep in individuals with mental retardation and insomnia. *J Autism Dev Disord* 2003;33:469-72.
66. Kunz D, Mahlberg R, Muller C, Tilmann A, Bes F. Melatonin in patients with reduced REM sleep duration: two randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:128-34.
67. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. Madrid: Masson, 2002.
68. Lewy AJ, Ahmed S, Jackson JM, Sack RL. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol Int* 1992;9:380-92.
69. Lewy AJ, Bauer VK, Ahmed S, Thomas KH, Cutler NL, Singer CM et al. The human phase response curve (PRC) to melatonin is about 12 hours out of phase with the PRC to light. *Chronobiol Int* 1998;15:71-83.
70. Barchas J, DaCosta F, Spector S. Acute pharmacology of melatonin. *Nature* 1967;214:919-20.
71. Morera AL, Henry M, Villaverde-Ruiz ML, Gracia-Marco R. Eficacia de la melatonina en el tratamiento del insomnio. *Actas Esp Psiquiatr* 2000;28:325-9.
72. American Sleep Disorders Association. The international classification of the sleep disorders, revisited. Diagnostic and coding manual. American Sleep Disorders Association. Rochester: Minnesota, 1997.
73. Smith JA, Mee TJX, Barnes JD. Decrease in human serum melatonin concentration with age. *J Neural Transm* 1978;(Suppl. 13): 396.
74. Iguchi H, Kato KI, Ibayashi H. Age-dependent reduction in serum melatonin concentrations in healthy human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:27-9.
75. Morera AL, Henry M, de la Varga M. Seguridad en el uso de la melatonina. *Actas Esp Psiquiatr* 2001;29:334-7.
76. Birau N, Pavel S, Meyer C, Gottschalk J, Peterssen U. Melatonin serum concentration in the waking state of narcoleptics. *IRCS Med Sci* 1982;10:199.