

Armando L. Morera-Fumero^{1,2}
Pedro Abreu-González³
Manuel Henry-Benítez⁴
Estefanía Díaz-Mesa⁴
Silvia Yelmo-Cruz⁴
Ramón Gracia-Marco^{1,4}

El cronotipo como modulador de los niveles séricos diurnos de melatonina

¹Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría
Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna
Tenerife. España

²Consultoría Psiquiátrica SC
Santa Cruz de Tenerife. España

³Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina
Universidad de La Laguna
Tenerife. España

⁴Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario de Canarias
Tenerife. España

Introducción. La búsqueda de marcadores biológicos que se relacionen con características específicas de las personas no ha producido grandes resultados. Los niveles sanguíneos de la melatonina (MLT), principal producto hormonal de la glándula pineal, han sido utilizados como marcador biológico del neuroticismo, la introversión-extroversión y la matutinidad-vespertinidad. El concepto de matutinidad hace referencia a la preferencia de las personas para realizar actividades por las mañanas, mientras que la vespertinidad hace referencia a la preferencia para realizar actividades por la noche. El objetivo de este trabajo consiste en estudiar si los niveles séricos de MLT se relacionan con la matutinidad o vespertinidad.

Metodología. La muestra está compuesta por 44 voluntarios sanos, de los cuales 23 son del tipo matutino y 21 del tipo vespertino. La matutinidad-vespertinidad fue valorada con la Escala Compuesta de Matutinidad. Se analizaron 3 muestras de sangre, extraídas a las 09:00, 12:00 y 00:00 h. Los niveles de MLT fueron determinados mediante un ELISA.

Resultados. A las 09:00 h, los sujetos vespertinos tenían niveles de MLT significativamente más altos que los sujetos matutinos (8,4±3,6 pg/ml vs 4,6±3,2 pg/ml, p<0,02).

Conclusiones. Los niveles séricos de MLT a las 09:00 h. pueden ser usados como un marcador biológico periférico de vespertinidad-matutinidad. Nuestros resultados enfatizan la conveniencia de alargar los estudios de MLT al menos hasta las 09:00 h, cuando aun se pueden encontrar diferencias en los niveles séricos de MLT entre los tipos matutinos y vespertinos.

Palabras clave: Melatonina, Matutinidad, Vespertinidad, Preferencia diurna, Tipología circadiana, Ritmos circadianos, Diferencias individuales

Actas Esp Psiquiatr 2013;41(3):149-53

Correspondencia:

Dr. Armando L. Morera-Fumero
Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría
Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna
Campus de Ofra
38071-La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España
Tel.: 922319281
Fax: 922319279
Correo electrónico: amorera@ull.es

Chronotype as modulator of morning serum melatonin levels

Background. The search for biological markers of individual characteristics has produced scanty results. Melatonin (MLT), the main hormonal product of the pineal gland, has been used as a biological marker of neuroticism, introversion-extroversion and morningness-eveningness. Morningness-eveningness indicates preferences associated with morning or evening activities. The goal of this research is to study if serum MLT levels are related to morningness-eveningness preference.

Methods. Twenty-three morning type and twenty-one evening type healthy volunteers took part in the study. Morningness-eveningness was evaluated with the Composite Scale of Morningness. Blood was drawn at 09:00, 12:00 and 00:00 h. MLT levels were measured with an ELISA.

Results. At 09:00 h evening type subjects had significantly higher serum MLT levels than morning type subjects (8.4±3.6 pg./ml. vs. 4.6±3.2 pg./ml., p<0.02).

Conclusions. Morning serum MLT may be used as a biological peripheral marker of morningness-eveningness preference. Our results emphasise the convenience of expanding MLT studies until 09:00 h when differences between morning type and evening type subjects may still be found.

Key words: Melatonin, Morningness, Eveningness, Diurnal preference, Circadian typology, Circadian rhythms, Individual differences

INTRODUCCIÓN

El cronotipo es una característica individual que modula la capacidad de la persona para estar más activo y alerta en un periodo determinado del día. Los Tipos Matutinos (TM) son personas que están más alerta y activas por las mañanas, mientras que los Tipos Vespertinos (TV) son proclives a estar más activas y alertas por la noche¹. La matutinidad y la vespertinidad son los polos extremos de un continuo que es el cronotipo, a lo largo del cual las personas se pueden clasificar dependiendo de su preferencia temporal para realizar tanto actividades físicas como cognitivas².

La melatonina (MLT) es la principal hormona de la glándula pineal que transmite información tanto de los ritmos circadianos como de los ritmos estacionales³. La MLT ha sido utilizada como un fármaco con propiedades terapéuticas⁴, al igual que como un marcador biológico⁵.

Una característica de la investigación en MLT, como un marcador biológico, es que presenta una gran variabilidad interindividual independientemente del fluido biológico en el que se mida. Se han descrito diferentes variables que afectan a los niveles de MLT. Estas variables abarcan un amplio rango, tal y como las variables genéticas⁶, el medio ambiente⁷, el estilo de vida⁸, la toma de algunas medicinas⁹ o el consumo de drogas¹⁰.

Respecto al uso de la MLT como marcador biológico, existen dos aspectos diferentes que deben ser considerados. Primero, el estudio de los ritmos de secreción de la MLT, que nos da información sobre diferentes parámetros del ritmo (hora de inicio y de acabado de la secreción, pico máximo, etc.)¹¹. Para realizar este tipo de estudio es necesario recoger de una manera continua y regular en el tiempo varias muestras biológicas. Segundo, se puede determinar la MLT sólo en horas específicas o periodos cortos de tiempo durante el día. Esta segunda aproximación suele hacerse cuando se intenta encontrar conexiones entre los niveles de MLT y algunas enfermedades médicas^{12,13}. Esta segunda aproximación es mucho más simple en el diseño de la investigación y desde luego más barata en el consumo de recursos humanos y de tiempo.

Existe bastante información disponible sobre la relación que existe entre el cronotipo y los ritmos circadianos de algunas variables biológicas, tal y como pueden ser la temperatura corporal, el ritmo de cortisol, la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca, la actividad electrodérmica y la arquitectura del sueño¹⁴⁻¹⁸.

No existe mucha información publicada sobre la relación del ritmo circadiano de la MLT y el cronotipo. Se ha encontrado que los sujetos del TM tienen un avance de fase en el ritmo de secreción de la MLT comparado con los sujetos del TV¹⁹. Hay poca información disponible sobre las relaciones existentes entre los niveles de MLT en horas específicas del día y el cronotipo.

El objetivo de esta investigación consiste en estudiar si las concentraciones séricas de MLT en tres horas específicas del día (09:00, 12:00 y 00:00 horas) se relacionan con los cronotipos extremos (TM vs TV) en sujetos sanos.

METODOLOGÍA

Sujetos

La muestra se recogió a través de un anuncio masivo de correo electrónico a todo el personal trabajador en la Universidad de La Laguna que poseyese un correo electrónico con la extensión @ull.es (N=3,500), además de entre las personas conocidas por los investigadores. En total respondieron 118 personas. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado. El comité de Ética e Investigación de la Universidad de La Laguna aprobó el protocolo del estudio.

Los criterios de exclusión fueron: 1) haber realizado un viaje transmeridiano durante el mes previo al estudio, 2) tener problemas para dormir, 3) presentar alguna anomalía en los análisis bioquímicos o de orina que se realicen, 4) embarazo, 5) tener una historia previa de drogadicción, y finalmente 6) tener un trabajo nocturno o por turnos rotatorios.

A todos los sujetos que participaron en el estudio se les pidió que se abstuviesen de usar gafas de sol, tomar bebidas que contuviesen cafeína, té o alcohol, al menos 12 horas antes del estudio y durante el estudio. A todos los participantes también se les pidió que mantuviesen sus horarios habituales de irse a la cama y levantarse.

Valoración del cronotipo

La matutinidad-vespertinidad se valoró utilizando la versión española de la escala compuesta de matutinidad (*Composite Scale of Morningness*)²⁰. Todos los participantes rellenaron la escala compuesta de matutinidad cuatro días antes del estudio.

Para seleccionar a los grupos de sujetos del TM y del TV, se eligieron como puntos de cortes extremos el 20% superior e inferior de la escala. De la muestra inicial de 118 sujetos, 23 fueron clasificados como del TM y 21 como del TV. El día siguiente a rellenar la escala, a todos los sujetos elegidos se les realizó una analítica general con hemograma, perfil bioquímico y orina completa, para descartar la existencia de patología orgánica.

El estudio se realizó durante un fin de semana durante un fin de semana, en el mes de Julio. Se hizo de esta manera para evitar el efecto del cambio estacional sobre los niveles de MLT²¹. En el día del estudio los sujetos seleccionados llegaron en ayunas a la Facultad de Medicina a las 08:00 h. Posteriormente se acostaron en una camilla y permanecie-

Tabla 1	Variables sociodemográficas y psicométricas de las muestras		
Variables	TM	TV	P
Edad (media±DE)	44,7 ± 9,3	42,5 ± 7,8	NS
Sexo (varón/mujer)	9/14	11/10	NS
Peso (media±DE) en kg	68,4 ± 12,8	77,3 ± 14,0	NS
Altura (media±DE) en cm	170 ± 10,8	175 ± 10,4	NS
ECM (media±DE)	45,0 ± 2,4	22,6 ± 3,7	0,001

TM= Tipo Matutino, TV= Tipo Vespertino, ECM=Escala Compuesta de Matutinidad

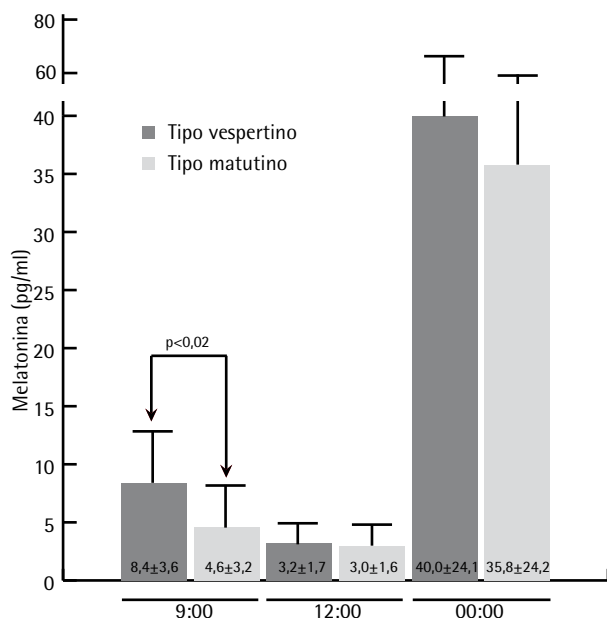


Figura 1 Comparación de los niveles séricos de melatonina por cronotipo en cada hora del estudio

ron en posición supina hasta las 09:00 h, momento en el que se realizó la primera extracción sanguínea, pudiendo luego desayunar. Las otras dos extracciones sanguíneas se hicieron a las 12:00 y las 00:00 h. Al igual que en la extracción de las 09:00 h, los sujetos tenían que estar acostados una hora antes de la extracción, para de esta manera evitar el efecto postural sobre los niveles de MLT²². La extracción nocturna se realizó en una habitación que estaba iluminada con lámparas rojas de 4 luxes de intensidad. Como medida de precaución, para evitar la contaminación lumínica, a las 23:00 h a todos los sujetos se le cubrió los ojos con un antifaz negro. La extracción nocturna se realizó con la ayuda de una linterna de luz roja de 20 luxes de intensidad que señalaba directamente al antebrazo del sujeto.

Después de cada extracción, la sangre se colocaba en tubos de vacutainer sin anticoagulante y con gel separador. Se permitía la formación del coágulo a la temperatura ambiente durante 15 minutos y luego la sangre se centrifugaba a 3.000 rpm durante 10 minutos. Posteriormente las muestras de suero se alíquotaban en tubos de Eppendorf y se congelaban a -35°C hasta que fuesen analizadas. La MLT se determinó mediante un análisis de ELISA, utilizando kits comerciales adquiridos a IBL (Immuno Biological Laboratories, Hamburgo, Alemania). El límite de detección de este análisis fue de 0,3 pg/ml. Los coeficientes de variación intraanálisis e interanálisis fueron del 8,5% y del 11%, respectivamente. El analista desconocía si las muestras pertenecían a las extracciones de las 09:00, 12:00 o 00:00 horas.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando la versión 15 del SPSS²³. La comparación de variables cuantitativas por cronotipo se realizó mediante una *t de student*. La distribución de variables cualitativas se analizó mediante una *Chi cuadrado*. El nivel de significatividad se fijó en el 0,05 y todos los test estadísticos fueron de dos colas. Los datos cuantitativos se presentan como media ± desviación estándar.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se resumen las características sociodemográficas y psicométricas de ambos grupos. Las muestras son homogéneas en edad, sexo, peso y altura. Como era de esperar, los sujetos del TM tienen una puntuación significativamente más alta en la escala compuesta de matutinidad que los sujetos del TV. Se ha publicado que el uso de anticonceptivos hormonales afecta a los niveles de MLT²⁴. En nuestra muestra ninguna mujer estaba tomando anticonceptivos hormonales.

La Figura 1 representa los resultados de la comparación de los niveles de MLT en cada cronotipo y en cada hora del estudio. Como se desprende de la observación de dicha figura los sujetos del TV tenían niveles séricos de MLT significativamente más altos a las 09:00 h. que los sujetos del TM.

Los niveles de MLT a las 00:00 h fueron significativamente más altos que los niveles de MLT a las 09:00 y 12:00 h tanto en los sujetos del TM (00:00 h: 35,8±24,2 pg/ml vs 09:00 h: 4,6±3,2 pg/ml, 12:00 h: 3,0±1,6 pg/ml, $p<0,001$) como en los sujetos del TV (00:00 h: 40,0±24,1 pg/ml vs 09:00 h: 8,4±3,6 pg/ml, 12:00 h: 3,2±1,7 pg/ml, $p<0,001$).

DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo en el que se encuentra que los niveles séricos de MLT a las 09:00 h pueden ser de utilidad

para diferenciar a los sujetos del TM de los sujetos del TV. Este nivel más elevado de la MLT a las 09:00 h en los sujetos del TV comparado con los del TM, puede ayudar a explicar el por qué los TV por la mañana se encuentran más torpes y más adormilados.

En nuestra revisión bibliográfica sólo hemos encontrado un trabajo que compara los niveles de MLT en horas específicas del día con el cronotipo²⁵. Gibertini y colaboradores²⁵ encontraron que las concentraciones de MLT no discriminaban entre sujetos del TM y del TV. Nuestro resultado a las 00:00 h es comparable a los de Gibertini y colaboradores²⁵, los niveles de MLT no diferenciaron entre el TM y el TV. El resto de las medidas temporales no se pueden comparar ya que Gibertini y colaboradores²⁵ determinaron la MLT cada hora desde las 00:00 hasta las 07:00 h, mientras que nosotros lo hicimos a las 00:00, 09:00 y a las 12:00 horas.

La mayoría de las investigaciones sobre la MLT y los cronotipos están enfocadas al estudio de los ritmos de la secreción de MLT, siendo comparativamente menor la investigación realizada en periodos cortos de tiempo o simplemente horas específicas del día. Dos de los principales marcadores que se usan para determinar los ritmos circadianos de MLT, son el inicio y la finalización de la secreción de MLT. La cifra de 10 pg/ml de MLT se considera como el umbral de inicio y finalización de la secreción de MLT²⁶, sin embargo, dada la mejoría tanto en la sensibilidad como la especificidad de las nuevas pruebas analíticas, es recomendable que en el futuro reconsideremos los valores de esta cifra. De hecho, en nuestras muestras el nivel sérico de MLT es inferior a los 10 pg/ml, pero a pesar de esto, los niveles de MLT en nuestro estudio aún diferencia entre sujetos del TM y TV.

Tanto los sujetos del TV como del TM tienen niveles nocturnos (00:00) de MLT significativamente más altos que los niveles diurnos (09:00 y 12:00). Estos resultados confirman que ambos grupos presentan diferencias entre el día y la noche de los niveles séricos de MLT, siendo los niveles nocturnos de MLT significativamente más altos que los niveles diurnos. Este resultado, los niveles nocturnos de MLT más elevados que los diurnos, es un hecho ya conocido y que ha sido informado por otras investigadores^{11,27}.

En conclusión, el aumento de los niveles de MLT por la mañana en los sujetos de TV puede ayudar a explicar el por qué los sujetos de TV se encuentran más torpes y adormecidos por la mañana. Nuestros resultados enfatizan la importancia de alargar los estudios de MLT al menos hasta las 09:00 horas, cuando aún se pueden encontrar diferencias entre los sujetos del TV de los del TM. Las concentraciones séricas de MLT se pueden usar como un marcador de matutinidad-vespertinidad.

FINANCIACIÓN

Este estudio fue financiado en parte por un proyecto (PI: 08/115) de la Fundación Canaria de Investigación y Sa-

lud (FUNCIS). FUNCIS no ha jugado ningún papel en el diseño del estudio, recogida ni análisis de datos, tampoco en la interpretación de los datos, ni en la preparación, revisión o aprobación final del trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren dar gracias a todos los voluntarios que amablemente accedieron a participar en este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cavallera GM, Giudici S. Morningness and eveningness personality: A survey in literature from 1995 up till 2006. *Pers Individ Differ*. 2008;44:3-21.
2. Natale V, Cicogna P. Morningness-eveningness dimension: is really a continuum? *Pers Individ Differ*. 2002;32:809-16.
3. Reiter RJ. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia*. 1993;49:654-64.
4. Morera AL, Henry M, Villaverde-Ruiz ML, Gracia Marco R. Melatonin efficacy as insomnia treatment. *Actas Esp Psiquiatr*. 2002;28:325-9.
5. Morera A, Henry M, Abreu P, Gracia R. Melatonin therapeutic use in psychiatry: a 39 year bibliographic study. *Actas Esp Psiquiatr*. 2006;34:344-51.
6. Hallam KT, Olver JS, Chambers V, Begg DP, McGrath C, Norman TR. The heritability of melatonin secretion and sensitivity to bright nocturnal light in twins. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31:867-75.
7. Ishibashi K, Arikura S, Kozaki T, Higuchi S, Yasukouchi A. Thermoregulatory effect in humans of suppressed endogenous melatonin by pre-sleep bright-light exposure in a cold environment. *Chronobiol Int*. 2010;27:782-806.
8. Blood ML, Sack RL, Lewy AJ. Serengeti vermilion sunglasses inhibit the suppressant effect of bright light on melatonin secretion. *Sleep Res*. 1993;22:394.
9. Murphy PJ, Myers BL, Badia P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alter body temperature and suppress melatonin in humans. *Physiol Behav*. 1996;59:133-9.
10. Lissoni P, Resentini M, Mauri R, Esposti D, Esposti G, Rossi D, et al. Effects of tetrahydrocannabinol on melatonin secretion in man. *Horm Metab Res*. 1986;18:77-8.
11. Selmaoui B, Touitou Y. Reproducibility of the circadian rhythms of serum cortisol and melatonin in healthy subjects: a study of three different 24-h cycles over six weeks. *Life Sci*. 2003;73:3339-49.
12. Enjuanes-Grau C, Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Jimenez-Sosa A, Avanzas P. Blood pressure levels and pattern of melatonin secretion in a population of resident physicians on duty. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:576-7.
13. Hernandez C, Abreu J, Abreu P, Castro A, Jimenez A. Nocturnal melatonin plasma levels in patients with OSAS: the effect of CPAP. *Eur Respir J*. 2007;30:496-500.
14. Bailey SL, Heitkemper MM. Circadian rhythmicity of cortisol and body temperature: morningness-eveningness effects. *Chronobiol Int*. 2001;18:249-61.
15. Duffy JF, Dijk DJ, Hall EF, Czeisler CA. Relationship of

- endogenous circadian melatonin and temperature rhythms to self-reported preference for morning or evening activity in young and older people. *J Investig Med*. 1999;47:141-50.
16. Ha M, Kim J, Park J, Chung HK. Blood pressure and heart rate variability in workers of 8-hour shifts. *J Hum Ergol (Tokyo)*. 2001;30:229-33.
 17. Mongrain V, Carrier J, Dumont M. Chronotype and sex effects on sleep architecture and quantitative sleep EEG in healthy young adults. *Sleep*. 2005;28:819-27.
 18. Schuster G, Papoušek I. Bilateral electrodermal activity: reliability, laterality and individual differences. *Int J Psychophysiol*. 1992;13:199-213.
 19. Griefahn B. The validity of the temporal parameters of the daily rhythm of melatonin levels as an indicator of morningness. *Chronobiol Int*. 2002;19:561-77.
 20. Adan A, Caci H, Prat G. Reliability of the Spanish version of the Composite Scale of Morningness. *Eur Psychiatry*. 2005;20:503-9.
 21. Morera AL, Abreu P. Seasonality of psychopathology and circannual melatonin rhythm. *J Pineal Res*. 2006;41:279-83.
 22. Deacon S, Arendt J. Posture influences melatonin concentrations in plasma and saliva in humans. *Neurosci Lett*. 1994;167:191-4.
 23. SPSS Inc. SPSS for Windows, Version 15. Chicago, Ill SPSS Inc, 2006.
 24. Brun J, Claustrat B, David M. Urinary melatonin, LH, oestradiol, progesterone excretion during the menstrual cycle or in women taking oral contraceptives. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1987;116:145-9.
 25. Gibertini M, Graham C, Cook MR. Self-report of circadian type reflects the phase of the melatonin rhythm. *Biol Psychol*. 1999;50:19-33.
 26. Lewy AJ, Cutler NL, Sack RL. The endogenous melatonin profile as a marker for circadian phase position. *J Biol Rhythms*. 1999;14:227-36.
 27. Morera AL, Abreu P. Daytime/night-time and summer/winter melatonin and malondialdehyde rhythms: an inverse relationship. *J Pineal Res*. 2007;43:313-4.