



Melatonina

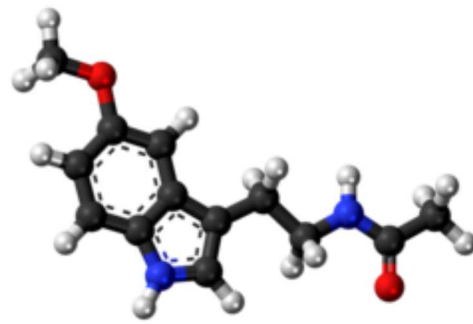
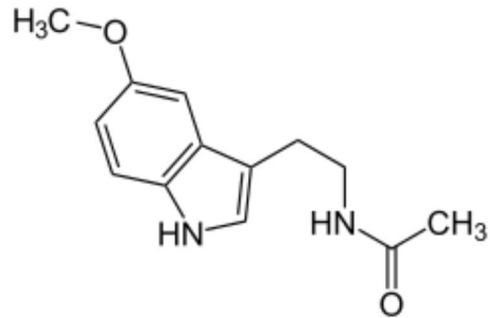
La **melatonina** o **N-acetil-5-metoxitriptamina** es una hormona encontrada en todas las especies animales, incluidos los seres humanos, y también en plantas, hongos y bacterias, así como en algunas algas, en concentraciones que varían en función del ciclo diurno/nocturno. La melatonina se sintetiza a partir del neurotransmisor serotonina. Se produce, principalmente, en la glándula pineal, y participa en una gran variedad de procesos celulares, neuroendocrinos y neurofisiológicos, como controlar el ciclo diario del sueño.¹

Una de las características más sobresalientes respecto a la biosíntesis pineal de melatonina es su variabilidad a lo largo del ciclo de 24 horas, y su respuesta precisa a las variaciones en la iluminación ambiental. Por ello, la melatonina se considera una neurohormona producida por los pinealocitos en la glándula pineal (localizada en el diencefalo), la cual produce la hormona bajo la influencia del núcleo supraquiasmático del hipotálamo, que recibe información de la retina acerca de los patrones diarios de luz y oscuridad.²

La glándula pineal de los humanos tiene un peso cercano a los 150 miligramos y ocupa la depresión entre el colículo superior y la parte posterior del cuerpo caloso. A pesar de la existencia de conexiones entre la glándula pineal y el cerebro, aquella se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica, y está inervada principalmente por los nervios simpáticos que proceden de los ganglios cervicales superiores.^[*cita requerida*]

En 1917, se observó *in vitro* que extractos de glándula pineal producían un aclaramiento en la piel de sapo. A finales de los 50, Aaron B. Lerner y colaboradores aislaron la hormona pineal a partir de pinealocitos bovinos y describieron su estructura química: 5-metoxi-N-acetilriptamina (melatonina). Si bien durante mucho tiempo se consideró que

Melatonina



Nombre (IUPAC) sistemático

N-[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl]
ethanamide

Identificadores

Número CAS 73-31-4

Código ATC N05CH01

PubChem 896

DrugBank APRD00742

ChemSpider 872

UNII JL5DK93RCL

KEGG D08170

ChEBI 16796

Datos químicos

Fórmula **C₁₃H₁₆N₂O₂**

Peso mol. 232,28 g/mol

SMILES

CC(=O)NCCc1c[nH]c2c1cc(cc2)OC

InChI

InChI=1S/C13H16N2O2

/c1-9(16)14-6-5-10-8-15-13-4-3-11(17-2)7-12(10)13

/h3-4,7-8,15H,5-6H2,1-2H3,(H,14,16)

la melatonina era de origen exclusivamente cerebral, se ha demostrado la biosíntesis del metoxindol en otros tejidos como la retina, la glándula harderiana, el hígado, el intestino, los riñones, las glándulas suprarrenales, el timo, la glándula tiroides, las células inmunes, el páncreas, los ovarios, el cuerpo carotídeo, la placenta y el endometrio.^[cita requerida]

En el ser humano, se produce una síntesis constante de melatonina que disminuye abruptamente hacia los 40 años de edad; la administración externa de melatonina puede ser peligrosa antes de dicha edad.³ Se ha observado que la melatonina tiene, entre otras funciones, regular el reloj biológico y disminuir la oxidación. Los déficits de melatonina, así como su superávit en forma de suplementación pueden ir acompañados de insomnio y depresión y podrían provocar una paulatina aceleración del envejecimiento.⁴

Existen alimentos que poseen precursores de la melatonina. Entre estos los más comunes son: la avena, las cerezas, el maíz, el vino tinto, los tomates, las patatas, las nueces, las ciruelas⁵ y el arroz.

La melatonina se vende en farmacias y parafarmacias con diferentes presentaciones y se emplea como alternativa a plantas medicinales o fármacos de prescripción para combatir el insomnio. Debe emplearse con precaución, pues no está exenta de efectos secundarios; no se tiene experiencia sobre efectos a largo plazo, y el tratamiento del insomnio debe individualizarse a las condiciones de cada paciente.⁶

La melatonina se vende en farmacias y parafarmacias con diferentes presentaciones y se emplea como alternativa a plantas medicinales o fármacos de prescripción para combatir el insomnio. Debe emplearse con precaución, pues no está exenta de efectos secundarios; no se tiene experiencia sobre efectos a largo plazo, y el tratamiento del insomnio debe individualizarse a las condiciones de cada paciente.⁶

Antecedentes históricos

La melatonina se descubrió por vez primera en relación con el mecanismo a través del cual algunos anfibios y reptiles cambian el color de su piel.^{7 8} En 1917, Carey Pratt McCord y Floyd P. Allen descubrieron que un extracto de glándula pineal de las vacas podía aclarar la piel de los renacuajos o de las ranas.^{9 10}

En 1958, el médico dermatólogo Aaron B. Lerner y sus colaboradores en la Universidad de Yale, buscando una sustancia de la glándula pineal que pudiese ser útil para el tratamiento de enfermedades de la piel, aislaron la hormona de extractos de la glándula pineal bovina y la denominaron melatonina.¹¹ A mediados de la década de 1970, H. J. Lynch, R. H. Wurtman, M. A. Moskowitz, M. C. Archer y M. H. Ho demostraron que la producción de melatonina muestra un ritmo circadiano en la glándula pineal del ser humano.¹²

El descubrimiento de que la melatonina es un antioxidante se llevó a cabo en 1993.¹³ La primera patente para su uso como auxiliar en dosis bajas para dormir se otorgó a Richard Wurtman, del MIT, en 1995. Cerca de esa fecha, la hormona recibió mucha publicidad en la prensa como posible tratamiento para muchas enfermedades.¹⁴ La revista *The New England Journal of Medicine* escribió, en su comentario editorial en el número de octubre del 2000: "Con estas cuidadosas y precisas observaciones recientes hechas en personas invidentes, se está volviendo evidente el verdadero potencial de la melatonina, y también la importancia de los tiempos de la aplicación de los tratamientos."¹⁵

Key: DRLFMBDRBRZALE-UHFFFAOYSA-N

Farmacocinética

Biodisponibilidad 30-50%

Metabolismo hepático vía 6-hidroxilación mediada por CYP1A2

Vida media 35-50 minutos

Excreción orina

Datos clínicos

Estado legal S4 (AU) OTC (EUA)

Vías de adm. oral

Regulación de liberación de la melatonina

Se ha comprobado que la liberación de melatonina es un proceso de fototransducción que se estimula en la oscuridad: el ojo envía señales nerviosas a través del tracto retinohipotalámico, hace escala por el núcleo supraquiasmático, sale por la médula espinal al ganglio cervical superior, y de allí a la glándula pineal (donde finalmente se produce melatonina). Por tanto, la glándula pineal es un transductor neuroendocrino.^[cita requerida]

En peces, anfibios y en algunos reptiles, los pinealocitos son solo células fotorreceptoras que responden a la luz a través de su polo receptor y regulan la liberación de melatonina a través de un marcapasos intrapineal. En las aves, son fotorreceptores intermedios, ya que la melatonina se regula sobre todo por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. En mamíferos, los pinealocitos son células secretoras, y la síntesis de melatonina está regulada por la luz a través del núcleo supraquiasmático (el marcapasos endógeno de los mamíferos). La forma cónica de estas células desaparece en los mamíferos.^[cita requerida]

Factores que modulan la secreción de melatonina

Se pueden dividir en dos grupos bien diferenciados:

- Ambientales: fotoperíodo, estaciones del año, temperatura.
- Endógenos: el estrés y la edad.

Hay tres patrones de secreción de melatonina. El tipo 1 es el que posee el hámster sirio (un pico brusco); el tipo 2 es propia de la rata albina y el humano (un aumento gradual hasta alcanzar el pico de secreción); el tipo 3 es el de la oveja (un aumento gradual, se alcanza el máximo y se mantiene un tiempo hasta que vuelve a disminuir). La melatonina permite la transducción del mensaje fotoperiódico, informando de si se está de día o de noche o la estación del año.

Metabolismo

La melatonina (5'-hidroxitriptamina) alcanza su máxima concentración en la glándula pineal. Los mayores picos se originan en la oscuridad y los menores en las horas de luz. Sucede porque el paso limitante de la síntesis de melatonina es la enzima NAT (N-acetil transferasa). Esta enzima tiene menores niveles de actividad por el día y mayores por la noche, y es la encargada de pasar la melatonina a N-acetil melatonina. La HOMET (hidroxil-indol metil transferasa) acaba el ciclo con la síntesis de melatonina. Una vez que se estimula, el pinealocito segrega melatonina a la sangre, unida a albúmina (65% de las ocasiones) o libre (35%). La vida media de la melatonina es de 10-15 minutos. Se metaboliza por la sangre, hígado o cerebro, entre las 23:00 y las 7:00 del día siguiente de la producción. En el hígado la 6-OH-melatonina pasa a sulfato y glucuronato y va a la orina. En el cerebro pasa a compuestos derivados de la quinoneimina. Las señales hormonales acompañan a las señales nerviosas que llegan a las terminaciones nerviosas del ganglio cervical superior.

Distribución

La melatonina producida en la glándula pineal actúa como una hormona endocrina, ya que es liberada al torrente circulatorio, mientras que la producida en la retina y en el tracto gastrointestinal actúa como una hormona paracrina.

Los lugares de acción de la melatonina son neurales (hipocampo, hipófisis, hipotálamo, retina,

glándula pineal y otros) y no neurales (gónadas, intestino, vasos sanguíneos, células inmunes, y otros).

Función

Los receptores de la melatonina son específicos, saturables y reversibles, y los lugares de acción neurales afectan a los ritmos circadianos. Los no neurales afectan a la función reproductora, y los periféricos tienen diversas funciones.^[cita requerida]

Se vio que los tumores pineales llevaban a una pubertad tardía. La glándula pineal inhibe las gónadas. La administración, por tanto, depende de la especie, de la pauta de administración y el momento del tratamiento. La mayoría de los animales tienen ciclos de fertilidad e infertilidad. Hay reproductores de días largos y de días cortos. Los primeros se activan por el aumento de la duración del fotoperiodo, y los segundos por la disminución. La pinelectomía bloquea los efectos de la luz sobre la función gonadal. La administración de melatonina reproduce el fenómeno en los animales pinelectomizados. Los reproductores de días cortos tienen su actividad máxima en invierno. Luego la melatonina no es ni progonadal ni antigonal, sino que es una señal cronológica circulante e informa al organismo del momento en que se encuentra (información de calendario); es una interacción neuroendocrino-reproductor. Estudios recientes han concluido que la administración de melatonina en mujeres premenopáusicas produce una mejora significativa en el funcionamiento tiroidal y los niveles de gonadotropinas, así como una restauración de la fertilidad y la menstruación, y previene la depresión asociada con la menopausia.¹⁶

Los receptores de melatonina parecen ser importantes en los mecanismos de aprendizaje y memoria de ratones, y la melatonina puede alterar los procesos electrofisiológicos asociados con la memoria, como la potenciación a largo plazo (LTP). Puesto que el TDAH se suele tratar con metilfenidato (MFD) (el cual causa insomnio en el 54% de los pacientes), la melatonina se administra para reducir este efecto secundario. Muchos estudios clínicos indican que la suplementación con melatonina es un tratamiento efectivo contra las migrañas y las cefaleas. La melatonina también ha demostrado ser efectiva contra un tipo de depresión, el desorden afectivo estacional (SAD).^[cita requerida]

La melatonina influye sobre el sistema inmunológico, sida, cáncer,¹⁷ envejecimiento, enfermedades cardiovasculares, cambios de ritmo diarios, sueño, afecciones psiquiátricas. Los cambios de ritmos están asociados al "jet lag" (pasajeros de viajes transoceánicos), trabajadores de turno de noche y síndrome de retraso de la hora de sueño. La melatonina se usa para combatir estos trastornos del sueño. Se ha comprobado que la melatonina reduce el daño en tejidos debido a isquemia tanto en el cerebro como en el corazón; sin embargo, no ha sido probado en humanos.^[cita requerida]

Sistema inmune

Aunque se sabe que la melatonina actúa sobre el sistema inmune, los detalles permanecen confusos. La melatonina tiene receptores en los linfocitos T colaboradores (membrana, citoplasma y núcleo), y producen interleucina 4, que a su vez provoca la producción de inmunoglobulina A en las células B. También estimula a los fagocitos y a los linfocitos T citotóxicos. A concentraciones farmacológicas, inhibe la formación de radicales libres en fagocitos.^[cita requerida]

También si bien se sabe que la melatonina interactúa con el sistema inmunológico,^{18 19} los detalles de esas interacciones no están claros. Un efecto antiinflamatorio parece ser el más

relevante. Ha habido pocos ensayos diseñados para juzgar la efectividad de la melatonina en el tratamiento de enfermedades. La mayoría de los datos existentes se basan en ensayos pequeños e incompletos. Se cree que cualquier efecto inmunológico positivo es el resultado de la acción de la melatonina sobre los receptores de alta afinidad (MT1 y MT2) expresados en células inmunocompetentes. En estudios preclínicos, la melatonina puede mejorar la producción de citocinas,²⁰ y al hacer esto, contrarresta las inmunodeficiencias adquiridas. Algunos estudios también sugieren que la melatonina podría ser útil para combatir enfermedades infecciosas,²¹ incluidas las virales, como el VIH, y las infecciones bacterianas, y potencialmente en el tratamiento del cáncer.



Beneficios de la Melatonina al Sistema Inmunitario.

La disminución de la secreción de melatonina acelera los procesos de envejecimiento. El timo y la glándula pineal empiezan a envejecer a partir de la pubertad. La melatonina atenúa el daño celular por radicales libres,²² estimula el sistema inmune, protege el sistema cardiovascular, estabiliza los ritmos biológicos del cuerpo y estimula la producción de la hormona de crecimiento (GH). Un experimento comprobó que la melatonina aumentaba en un 20 por ciento la vida de los ratones (aunque podría ser debido a factores asociados).^[cita requerida]

La hormona melatonina, capaz de modular la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, promueve un aumento del peso de órganos inmunitarios y estimula su función a través de la activación de la proliferación celular y de mediadores inmunológicos en timo, bazo y médula ósea. Además, estimula la actividad de neutrófilos, macrófagos y células NK y modula la producción de citoquinas. Respecto a la inmunidad adaptativa, la melatonina favorece el incremento de linfocitos B y T; regula tanto la respuesta humoral como la celular por medio de la modulación de mediadores, como la 5-lipoxigenasa o la IL-2.

Citocinas

Se ha propuesto que la melatonina regula el sistema inmunológico al afectar a las citocinas producción en células inmunocompetentes.²³ La melatonina mejora la producción de IL-2, IFN-gamma e IL-6 por células mononucleares humanas cultivadas.²⁴ Melatonina, por la activación de los monocitos,²³ aumenta la producción de IL-1, IL-6, TNF-alfa y ROS. La melatonina también aumenta la producción de IL-12 por parte de los monocitos. La estimulación repetida de las células T auxiliares (Th) en presencia de IL-12 hace que las células Th se diferencien en células Th1, que producen IL-2 e IFN-gamma y son particularmente eficaces para mejorar las respuestas inmunitarias que involucran macrófagos y otros fagocitos. La melatonina aumenta la producción de IFN-gamma por las células Th1.²³ El aumento de la actividad de las células NK por la melatonina se atribuye al aumento de la producción de IL-2 e IL-12.

Los propios linfocitos humanos juegan un papel importante en la estimulación de IL-2. producción de forma autocrina o paracrina.²⁵ Después del tratamiento con melatonina, aumentó la expresión génica de TGF-β, CSF-1, TNF-α y factor de células madre (SCF) en las células del exudado peritoneal, y el nivel de expresión génica de IL-1β, CSF-1, y también se informaron TNF-α, IFN-γ y SCF en esplenocitos.

Inmunidad Innata

Varios estudios apoyan la acción inmunorreguladora de la melatonina sobre el sistema inmune

innato del organismo. La melatonina estimula la producción de células progenitoras de granulocitos y macrófagos (GM-CFU) y tiene una acción estimulante general sobre la hematopoyesis. Los receptores de melatonina son detectables en el linaje de monocitos / macrófagos y la unión de la melatonina a estos receptores estimula la producción de células GMCFU.²⁶

Inmunidad Celular y Humoral

Además de su acción estimulante sobre la producción de varias citocinas que regulan la función inmunológica, las propiedades inmunopotenciadoras de la melatonina se han atribuido a una acción directa sobre las células inmunocompetentes (por ejemplo, células de granulocitos-macrófagos, células NK y linfocitos). Estudios anteriores demostraron que el timo es un objetivo principal de la acción de la melatonina. El timo es un órgano de la juventud en los mamíferos, sin embargo, cualquier influencia sobre el timo en la juventud tendrá efectos profundos en el sistema inmunológico de los mamíferos ancianos. Un hito, una demostración anterior reveló que los ratones jóvenes pinealectomizados experimentaron una involución acelerada del timo.²⁷ También se ha informado de la presencia de sitios de unión de melatonina en preparaciones de membranas de timo de no mamíferos (pato). Los ratones mantenidos bajo luz constante o administrados con bloqueadores beta-adrenérgicos mostraron una disminución de la celularidad del timo y el bazo que se revirtió con la administración de melatonina exógena al final de la tarde.

Finalmente, han demostrado que la melatonina administrada por vía oral puede promover sustancialmente la supervivencia (anti-apoptosis) de los linfocitos B precursores (responsables de la inmunidad humoral) en el sitio de generación de linfocitos B, es decir, la médula ósea. Esto indica que el tratamiento con melatonina puede aumentar la supervivencia de las células B maduras, que son los elementos funcionales de la inmunidad humoral.²⁶

La melatonina mejora la inmunidad tanto humoral como mediada por células. La administración de melatonina a ratones normales o inmunodeprimidos elevó las respuestas de anticuerpos *in vitro* e *in vivo*.²⁸ El efecto inmuno potenciador de la melatonina implica péptidos opioides; la melatonina estimula a las células Th para que secreten péptidos opioides que tienen efectos reguladores en una variedad de células inmunes. Según Nelson y Drazen,²⁹ la melatonina es parte de un sistema fisiológico complejo que coordina los procesos reproductivos, inmunológicos y otros procesos fisiológicos para hacer frente a los factores estresantes energéticos durante el invierno. Los estudios en aves también indican que la melatonina estimula las respuestas tanto celulares como humorales y que la respuesta involucra a opiáceos intermedios. La función inmunoestimuladora de la melatonina se ejerce principalmente sobre las células Th y sobre los precursores de los linfocitos T. Existe la posibilidad de que la melatonina pueda actuar como un autocoide en la médula ósea, como lo demuestra la demostración de la síntesis de melatonina en las células de la médula ósea de ratones y humanos.

La función inmunoestimuladora de la melatonina se ejerce principalmente sobre las células Th y sobre los precursores de los linfocitos T. Existe la posibilidad de que la melatonina pueda actuar como un autocoide en la médula ósea, como lo demuestra la demostración de la síntesis de melatonina en las células de la médula ósea de ratones y humanos. La existencia de sitios de unión de melatonina específicos en las células linfoides proporciona evidencia de un efecto directo de la melatonina en la regulación del sistema inmunológico. Mediante el uso del agonista de melatonina 2, se han caracterizado sitios de unión de alta afinidad y una vía de transmisión de señales para la melatonina en linfocitos humanos. La melatonina también contrarrestó el efecto inhibitorio de la prostaglandina E₂ sobre la producción de IL-2 en linfocitos humanos a través de su receptor de membrana MT₁. La melatonina aumenta los

linfocitos CD4 + y disminuye los linfocitos CD8 + en los ganglios linfáticos submaxilares de rata. En conjunto, estos estudios indican que la melatonina posee importantes propiedades inmunoestimulantes y sugieren que la melatonina puede favorecer una respuesta Th1.²⁶

Además de la liberación de citocinas proinflamatorias Th1, como Interferón gamma e IL-2, la administración de melatonina a ratones sensibilizados con antígeno aumentó la producción de IL10, lo que indica que la melatonina también puede activar respuestas inmunitarias antiinflamatorias similares a Th-2 en determinadas circunstancias. Por lo tanto, aún no está claro si la melatonina actúa solo sobre las células Th1 o si también afecta a las células Th2. Este es un tema importante ya que el equilibrio Th1/Th2 es significativo para la respuesta inmunitaria. Relevante para esto, el tratamiento con melatonina suprimió la estimulación in vitro subsiguiente por los agentes mitogénicos LPS (que estimula las células B) y Con A (que estimula las células T) en los ganglios linfáticos submaxilares. Además, también se ha demostrado una influencia inhibidora de la melatonina sobre parámetros de la función inmune, es decir, en la actividad de las células NK humanas, síntesis de ADN, síntesis de IFN-gamma y TNF-alfa, así como en la proliferación de linfocitos T y células linfoblastoides. Las líneas estaban deprimidas por la melatonina. La melatonina puede corregir inmunodeficiencias secundarias al estrés agudo, enfermedades virales y tratamiento farmacológico. En condiciones inmunodeprimidas, la acción inmunopotenciadora de la melatonina parece estar restringida a los linfocitos T.²⁶

Reloj biológico

En los seres humanos, la melatonina es producida por la glándula pineal, la cual está localizada en el centro del cerebro, en la superficie dorsal del diencefalo. La melatonina forma parte del sistema de señales que regulan el ciclo circadiano, pero es el sistema nervioso humano (núcleo supraquiasmático) el que controla el ciclo circadiano en la mayoría de sus componentes de los sistemas paracrino y endocrino, más que la melatonina en sí.^[cita requerida]

Habitualmente, la producción de melatonina por la glándula pineal es inhibida por la luz y estimulada por la oscuridad. Por esta razón, la melatonina ha sido llamada "la hormona de la oscuridad". La secreción de melatonina alcanza su pico en la mitad de la noche, y gradualmente cae durante la segunda mitad de la noche.³⁰



Producción de melatonina durante un ciclo de 24 horas

La melatonina exógena reajusta la mayoría de los ritmos en los vertebrados y en los invertebrados. Incluso, afecta a plantas y organismos unicelulares. La melatonina induce actividad en animales nocturnos y lleva al sueño en los diurnos.^[cita requerida]

Muchos consumidores de melatonina han experimentado un mayor realismo y frecuencia en sus sueños, y mejora en la calidad del mismo.^[cita requerida]

Uso médico

La melatonina únicamente ha sido aprobada como medicamento para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario en pacientes mayores de 55 años. Un estudio de 2004 encontró que la melatonina aumentó significativamente el tiempo total de sueño en las personas que sufren de la privación del sueño.³¹

Para muchos tipos de trastornos del sueño, la melatonina no es eficaz. Un análisis de 2006 encontró que, a pesar de que es seguro para el uso a corto plazo (de tres meses o menos), "no hay evidencia de que la melatonina sea efectiva en el tratamiento de trastornos secundarios del sueño o los trastornos del sueño que acompañan a la restricción del sueño, como el desorden de sueño por turno de trabajo."³²

En un estudio de 2005, los investigadores concluyeron que, si bien "hay una cierta evidencia que sugiere que la melatonina es efectiva en el tratamiento del síndrome de la fase del sueño retrasada (SFSR), hay pruebas que sugieren que la melatonina no es eficaz en el tratamiento de la mayoría de los trastornos del sueño primarios a corto plazo (4 semanas o menos)."³³

Trastornos del ritmo circadiano

La melatonina exógena tomada al anochecer es, junto con la fototerapia, uno de los tratamientos que se han empleado para el síndrome de la fase del sueño retrasada (SFSR) y el trastorno por ciclo vigilia-sueño diferente de 24 horas (*non-24-hour sleep-wake disorder*). En estos trastornos del sueño, los ritmos circadianos del sujeto no están sincronizados con el ciclo ambiental. Por otra parte, la melatonina parece tener algún uso contra otros trastornos del sueño relacionados con la alteración del ritmo circadiano, así como el jet lag y los problemas de las personas que trabajan en turnos nocturnos. La melatonina reduce la latencia del inicio del sueño, sobre todo en las personas con síndrome de la fase de sueño retrasada, más que en las personas con otros tipos de insomnio.^{31 34 35}

Estudios de investigación

La melatonina ha sido estudiada como un tratamiento potencial al reflujo gastroesofágico,³⁶ enfermedad de Alzheimer,³⁷ cáncer,³⁸ trastornos de la inmunidad, enfermedades cardiovasculares,³⁹ depresión,⁴⁰ trastorno afectivo estacional, trastornos del sueño del ritmo circadiano (*circadian rhythm sleep disorder* en inglés),⁴¹ disfunción sexual,⁴² e insomnio en los ancianos.^{42 43 44 45} Liberando de manera prolongada la melatonina ha mostrado buenos resultados en el tratamiento del insomnio en los adultos mayores.⁴⁶ Puede mejorar la desalineación circadiana y el trastorno afectivo estacional.^{47 48} Investigaciones básicas indican que la melatonina puede desempeñar un papel en la modulación de los efectos de las drogas de abuso tales como cocaína.^{49 50} Melatonina también puede funcionar como antioxidante.⁵¹

Enfermedades neurodegenerativas

La melatonina se considera teóricamente un fármaco que podría en un futuro tener algún papel terapéutico en las enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la enfermedad de Alzheimer, la corea de Huntington, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica. Sin embargo apenas existen trabajos que aporten evidencias sobre la utilidad de su uso, por lo que no se recomiendan como terapéutica para ninguno de estas enfermedades cerebrales. El número de ensayos clínicos que se han realizado con esta finalidad es muy reducido y de baja calidad metodológica por lo que no es posible obtener conclusiones que justifiquen su empleo para estas patologías.⁵²

Los receptores de melatonina parecen ser importantes en los mecanismos de aprendizaje y memoria en ratones,⁵³ y la melatonina puede alterar procesos electrofisiológicos asociados con la memoria, tales como potenciones a largo plazo.⁵⁴ La melatonina también inhibe la agregación de la proteína beta-amiloide en microagregados neurotóxicos que, al parecer, son la

base de la neurotoxicidad de esta proteína, causando la muerte de las neuronas y formación de ovillos neurofibrilares, el otro punto de referencia neuropatológico de la enfermedad de Alzheimer.^{55 56}

Delirio

En varios ensayos clínicos se ha estudiado la mejoría del delirio en pacientes ancianos tratados con melatonina. Aunque en algunos de ellos se han obtenido resultados positivos, es precipitado afirmar que la melatonina puede utilizarse para tratar a personas con delirio, sería necesario para ello realizar estudios más amplios y con mayor número de pacientes. Por este motivo no existe indicación para que las personas con delirio tomen melatonina con la finalidad de intentar aliviar este síntoma.^{57 58}

Estimulantes

La investigación muestra que después de que la melatonina se administra a pacientes con TDAH con metilfenidato, el tiempo necesario para quedarse dormido se reduce significativamente. Además, los efectos de la melatonina después de tres meses no mostraron ningún cambio de sus efectos después de una semana de uso.⁵⁹

Cefalea

Varios estudios clínicos indican que el tratamiento preventivo con melatonina podría tener alguna eficacia en ciertos tipos de cefalea, entre ellas la migraña y la cefalea en racimos. Sin embargo no existen estudios suficientes que permitan recomendar su uso con esta indicación.⁶⁰
⁶¹

Trastornos del estado del ánimo

Se ha demostrado que la melatonina ha sido eficaz en el tratamiento del trastorno afectivo estacional,⁶² una forma de depresión, y está siendo considerada para trastornos de bipolaridad y otros en los que los trastornos circadianos están involucrados.⁶³ Fue observado en 1985 que el trastorno bipolar pudo haber elevado la sensibilidad a la luz, es decir, un mayor decrecimiento en secreción de melatonina en respuesta a exposición de luz en la noche, como un "marcador de rasgo" (una característica de ser bipolar, que no cambia con el estado).⁶⁴ Esto podría poner en contraste con pacientes bipolares recuperados libres de drogas que muestran sensibilidad a la luz normal.⁶⁵

Cáncer

Una revisión del año 2013 realizada por el "National Cancer Institute" determinó que no existían evidencias sólidas sobre el uso terapéutico de la melatonina en el tratamiento del cáncer.⁶⁶ Una revisión anterior de 2005 encontró indicios de que el tratamiento con melatonina podía disminuir la mortalidad de algunos tipos de cáncer, no obstante los estudios analizados en esta revisión no usaban un protocolo doble ciego, por lo que sus conclusiones no son válidas y no se han confirmado en estudios posteriores.⁶⁷

Bilis

Los niveles de melatonina en la bilis son mucho más altos que los existentes en sangre. La existencia de melatonina en la bilis podría ser muy importante para prevenir el daño oxidativo causado al epitelio de las vías biliares y el intestino delgado por los ácidos biliares.⁶⁸

Obesidad

La melatonina está implicada en el metabolismo de la energía y el control del peso corporal en los animales. En varios estudios con animales, se ha comprobado que los suplementos de melatonina en el agua potable reducen el peso corporal y la grasa abdominal en ratas de laboratorio.⁶⁹ El efecto de la pérdida de peso no exigía a los animales a comer menos y ser más activos físicamente.⁷⁰ Este efecto podría deberse a un aumento en la tasa metabólica basal mediante la estimulación de la termogénesis. Por otra parte la melatonina podría facilitar la transformación de la grasa blanca en grasa parda. No obstante debe tenerse en cuenta que se trata de trabajos de investigación realizados con ratas de laboratorio y no pueden extrapolarse a humanos, por lo que no se recomienda realizar tratamiento con melatonina con la intención de disminuir el peso o controlar la obesidad.^{71 72}

Protección de la radiación

Estudios en animales⁷³ y humanos^{74 75} han demostrado la melatonina como potencialmente radioprotectora. Por otra parte, es un protector más eficiente que la amifostina,⁷⁶ un agente comúnmente usado para este propósito. Se cree que el mecanismo de la melatonina en la protección contra la radiación ionizante para involucrar basura de los radicales libres.⁷⁷ Se estima que casi el 70% del daño biológico causado por la radiación ionizante es atribuible a los radicales libres, especialmente el radical hidroxilo que ataca el ADN, las proteínas y las membranas celulares. La melatonina ha sido sugerido como un agente radioprotector, con las ventajas propuestas de ser ampliamente protectora, fácilmente disponibles, por vía oral auto-administrada, y sin efectos secundarios conocidos.⁷⁸

Tinnitus

Algunos estudios médicos que implican pacientes adultos indican que la melatonina puede ser beneficiosa en el tratamiento del tinnitus.^{79 80 81 82}

Liberación prolongada

La melatonina está disponible como fármaco de liberación prolongada, y es un fármaco de prescripción. Se comercializan comprimidos que contienen 2 mg de melatonina y en ensayos clínicos ha demostrado que en pacientes mayores disminuye la latencia de sueño (tiempo que tarda en quedarse dormido), mejora la calidad de sueño y la funcionalidad diaria.^{83 84}

La melatonina se libera gradualmente durante 8-10 horas, mimetizando el perfil de secreción endógena de melatonina. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aprobado melatonina en comprimidos de 2 mg para pacientes de 55 años o mayores, como monoterapia para tratamiento a corto plazo (hasta 13 semanas) de insomnio primario caracterizado por un sueño de baja calidad.^{85 86} Otras agencias de países que han aprobado este fármaco son: la Australian Therapeutics Goods Administration (TGA),⁸⁷ el SwissMedic Schweizerisches Heilmittelinstitut,⁸⁸ El Ministerio de Alimentos y Seguridad de los Medicamentos de Corea del Sur (MFDS),⁸⁹ y el Ministerio de Salud de Israel (MOH).⁹⁰

Véase también

- [insomnio](#)
- [migraña](#)
- [sistema inmune](#)
- [sueño](#)

Bibliografía

- Arendt J, Aldhous M, Wright J. Synchronisation of a disturbed sleep-wake cycle in a blind man by melatonin treatment. *Lancet* 4-2-1988;1(8588):772-773.
- Boutin J, Audinot V, Ferry G, Delagrangre P (2005). "Molecular tools to study melatonin pathways and actions.". *Trends Pharmacol Sci* **26** (8): 412-9. PMID 15992934.
- Caniato R, Filippini R, Piovan A, Puricelli L, Borsarini A, Cappelletti E (2003). "Melatonin in plants.". *Adv Exp Med Biol* 527: 593-7. PMID 15206778.
- Dodick D, Capobianco D (2001). "Treatment and management of cluster headache.". *Curr Pain Headache Rep* 5 (1): 83 – 91. PMID 11252143.
- Gagnier J (2001). "The therapeutic potential of melatonin in migraines and other headache types.". *Altern Med Rev* 6 (4): 383-9. PMID 11578254.
- Hardeland R (2005). "Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance.". *Endocrine* 27 (2): 119-30. PMID 16217125.
- Lewis, Alan (1999). Melatonin and the Biological Clock. McGraw-Hill, pp. 7. ISBN 0-87983-734-9.
- Lincoln G, Andersson H, Loudon A (2003). "Clock genes in calendar cells as the basis of annual timekeeping in mammals — a unifying hypothesis.". *J Endocrinol* 179 (1): 1 – 13. PMID 14529560.
- Zemlan FP, Mulchahey JJ, Scharf MB, et al. The efficacy and safety of the melatonin agonist beta-methyl-6-chloromelatonin in primary insomnia: a randomized, placebo-controlled, crossover clinical trial. *J Clin Psychiatry*. 2005 Mar;66(3):384-90.

Referencias

1. Vollrath L. (1981). *The Pineal Organ*. Mollendorff WaB, W., ed. Heildberg, Germany: Springer-Verlag; 1981. p. 659.
2. Amaral FGD, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2018, Aug; 62(4):472-479.
3. «Entrevista a Walter Perpiaoli» (https://elpais.com/diario/1996/04/01/sociedad/828309616_850215.html).
4. «Insomnia: Pharmacologic Therapy». *American Family Physician* **96** (1): 29-35. Julio de 2017. PMID 28671376 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28671376>).
5. González-Flores D, Velardo B, Garrido M, González-Gómez D, Lozano M, Ayuso M.C, Barriga C, Paredes S.D, Rodríguez A.B. (2011). "Ingestion of Japanese plums (*Prunus salicina* Lindl. cv. Crimson Globe) increases the urinary 6-sulfatoxymelatonin and total antioxidant capacity levels in young, middle-aged and elderly humans: Nutritional and functional characterization of their content (https://www.researchgate.net/publication/259983119_Ingestion_of_Japanese_plums_Prunus_salicina_Lindl_cv_Crimson_Globe_increases_the_urinary_6_sulfatoxymelatonin_and_total_antioxidant_capacity_levels_in_young_middle-aged_and_elderly_humans_Nutritional_)". *Journal of Food and Nutrition Research* **50(4)**: 229-236.
6. *Informe de evaluación de medicamentos*. (<http://www.elcomprimido.com>)

- [/EVALUACION/pdf/Melatonina_corto.pdf](#)
 Archivado (https://web.archive.org/web/20140814124441/http://www.elcomprimido.com/EVALUACION/pdf/Melatonina_corto.pdf) el 14 de agosto de 2014 en [Wayback Machine](#). Gobierno de Islas Baleares, 2008
7. Filadelfi AM, Castrucci AM (May 1996). «Comparative aspects of the pineal/melatonin system of poikilothermic vertebrates». *J. Pineal Res.* **20** (4): 175-86. PMID 8836950 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8836950>). doi:10.1111/j.1600-079X.1996.tb00256.x (<https://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1600-079X.1996.tb00256.x>).
 8. Sugden D, Davidson K, Hough KA, Teh MT (October 2004). «Melatonin, melatonin receptors and melanophores: a moving story». *Pigment Cell Res.* **17** (5): 454-60. PMID 15357831 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15357831>). doi:10.1111/j.1600-0749.2004.00185.x (<https://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1600-0749.2004.00185.x>).
 9. Coates PM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, White JD (2005). *Encyclopedia of dietary supplements* (<https://books.google.com/?id=Sfmc-fRCj10C&pg=PA457&lpg=PA457&dq=Lerner+melatonin+history>). New York, N.Y: Marcel Dekker. pp. 457-66. ISBN 978-0-8247-5504-1.
 10. McCord CP, Allen FP (January 1917). «Evidences associating pineal gland function with alterations in pigmentation» (<https://books.google.com/?id=OOM1AQAAMAAJ&pg=PA207>). *J Exp Zool* **23** (1): 206-24. doi:10.1002/jez.1400230108 (<https://dx.doi.org/10.1002%2Fjez.1400230108>).
 11. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y (July 1960). «Isolation of melatonin and 5-methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal glands» (https://archive.org/details/sim_journal-of-biological-chemistry_1960-07_235_7/page/1992). *J. Biol. Chem.* **235**: 1992-97. PMID 14415935 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14415935>).
 12. Lynch HJ, Wurtman RJ, Moskowitz MA, Archer MC, Ho MH (January 1975). «Daily rhythm in human urinary melatonin». *Science* **187** (4172): 169-71. Bibcode:1975Sci...187..169L (<http://adsabs.harvard.edu/abs/1975Sci...187..169L>). PMID 1167425 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1167425>). doi:10.1126/science.1167425 (<https://dx.doi.org/10.1126%2Fscience.1167425>).
 13. Poeggeler B, Reiter RJ, Tan DX, Chen LD, Manchester LC (May 1993). «Melatonin, hydroxyl radical-mediated oxidative damage, and aging: a hypothesis». *J. Pineal Res.* **14** (4): 151-68. PMID 8102180 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8102180>). doi:10.1111/j.1600-079X.1993.tb00498.x (<https://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1600-079X.1993.tb00498.x>).
 14. Arendt J (August 2005). «Melatonin: characteristics, concerns, and prospects» (https://archive.org/details/sim_journal-of-biological-rhythms_2005-08_20_4/page/291). *J. Biol. Rhythms* **20** (4): 291-303. PMID 16077149 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16077149>). doi:10.1177/0748730405277492 (<https://dx.doi.org/10.1177%2F0748730405277492>). «There is very little evidence in the short term for toxicity or undesirable effects in humans. The extensive promotion of the miraculous powers of melatonin in the recent past did a disservice to acceptance of its genuine benefits. »
 15. Arendt J (October 2000). «Melatonin, circadian rhythms, and sleep». *N. Engl. J. Med.* **343** (15): 1114-16. PMID 11027748 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11027748>). doi:10.1056/NEJM200010123431510 (<https://dx.doi.org/10.1056%2FNEJM200010123431510>).
 16. Bellipanni G, Di Marzo F, Blasi F, Di Marzo A (2005). "Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: our personal experience". *Ann N Y Acad Sci* **1057** (Dec): 393 – 402. PMID 16399909.
 17. Maestroni G (1999). "Therapeutic potential of melatonin in immunodeficiency states, viral diseases, and cancer.". *Adv Exp Med Biol* 467: 217-26. PMID 10721059.
 18. Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, Reiter RJ (July 2005). «A review of the multiple actions of melatonin on the immune system». *Endocrine* **27** (2): 189-200. PMID 16217132 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16217132>).

- S2CID 21133107 (<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:21133107>). doi:10.1385/ENDO:27:2:189 (<https://dx.doi.org/10.1385%2FENDO%3A27%3A2%3A189>).
19. Arushanian EB, Beïer EV (2002). «[Immunotropic properties of pineal melatonin]». *Ekspierimental'naia i Klinicheskaia Farmakologiia* (en ruso) **65** (5): 73-80. PMID 12596522 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12596522>).
 20. Carrillo-Vico A, Reiter RJ, Lardone PJ, Herrera JL, Fernández-Montesinos R, Guerrero JM, Pozo D (May 2006). «The modulatory role of melatonin on immune responsiveness». *Current Opinion in Investigational Drugs* **7** (5): 423-31. PMID 16729718 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16729718>).
 21. Maestroni GJ (March 2001). «The immunotherapeutic potential of melatonin». *Expert Opinion on Investigational Drugs* **10** (3): 467-76. PMID 11227046 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11227046>). S2CID 6822594 (<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:6822594>). doi:10.1517/13543784.10.3.467 (<https://dx.doi.org/10.1517%2F13543784.10.3.467>).
 22. Espino J, Bejarano I, Paredes SD, González D, Barriga C, Reiter RJ, Pariente JA, Rodríguez AB (January 2010). "Melatonin Counteracts Altrations in Oxidative Metabolism and Cell Viability Induced by Intracellular Calcium Overload in Human Leucocytes: Changes with Age (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20210792/>)". *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* **107**: 590-597. doi:[10.1111/j.1742-7843.2010.00546.x].
 23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8077674/> Activation of human monocytes by the pineal hormone melatonin (en inglés).Publicado el 15 de septiembre de 1995.
 24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9218571/> Melatonin enhances IL-2, IL-6, and IFN-gamma production by human circulating CD4+ cells: a possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes (en inglés).Publicado el 15 de julio de 1997.
 25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14715696/> Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance (en inglés).Publicado el 15 de marzo de 2004.
 26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1325257/#!po=51.9608> Melatonin, immune function and aging (en inglés).Publicado el 29 de noviembre de 2005.
 27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1084274/> Morphological changes of thymus and the thyroid gland after postnatal extirpation of pineal body (en inglés).Publicado el 9 de Enero de 1975.
 28. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11227046/> The immunotherapeutic potential of melatonin (en inglés).Publicado el 10 de marzo de 2001.
 29. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11268368/> Melatonin mediates seasonal changes in immune function (en inglés).Publicado en 2000.
 30. Peuhkuri, Katri; Sihvola, Nora; Korpela, Riitta (20 de julio de 2012). «Dietary factors and fluctuating levels of melatonin» (<https://foodandnutritionresearch.net/index.php/fnr/article/view/471>). *Food & Nutrition Research* (en inglés). ISSN 1654-661X (<https://portal.issn.org/resource/issn/1654-661X>). PMC 3402070 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3402070>). PMID 22826693 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22826693>). doi:10.3402/fnr.v56i0.17252 (<https://dx.doi.org/10.3402%2Ffnr.v56i0.17252>). Consultado el 6 de agosto de 2021.
 31. Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, Hooton N, Tjosvold L, Hartling L, Baker G, Vohra S, Klassen T (November 2004). "Melatonin for treatment of sleep disorders (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK37431/>)". *Evidence Report/Technology Assessment (Summary)* (108): 1-7. PMID 15635761 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15635761>).
 32. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, Vohra S, Klassen TP, Baker G (February 2006). "Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis

- (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1370968/>). *BMJ* **332** (7538): 385-93. doi:10.1136/bmj.38731.532766.F6. PMC 1370968 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1370968/>). PMID 16473858 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16473858>).
33. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, Baker G, Klassen TP, Vohra S (December 2005). "The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1490287/>)". *J Gen Intern Med* **20** (12): 1151-8. doi:10.1111/j.1525-1497.2005.0243.x (<http://link.springer.com/article/10.1111%2Fj.1525-1497.2005.0243.x>). PMC 1490287 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1490287/>). PMID 16423108 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16423108>).
34. Munday K, Benloucif S, Harsanyi K, Dubocovich ML, Zee PC (October 2005). "Phase-dependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin". *Sleep* **28** (10): 1271-8. PMID 16295212 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16295212>).
35. VV.AA: *Trastornos del sueño* (<http://132.248.9.34/hevila/Archivosdemedicinainterna/2011/vol33/supl1/3.pdf>) Archivado (<https://web.archive.org/web/20170102080719/http://132.248.9.34/hevila/Archivosdemedicinainterna/2011/vol33/supl1/3.pdf>) el 2 de enero de 2017 en Wayback Machine.. Semana Médica del Hospital Maciel 2011. Consultado el 1 de enero de 2017
36. Kandil TS, Mousa AA, El-Gendy AA, Abbas AM (January 2010). "The potencial therapeutic effect of melatonin in Gastro-Esophageal Reflux Disease (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2821302/>)". *BMC Gastroenterol* **10**: 7. doi:10.1186/1471-230X-10-7 (<http://www.biomedcentral.com/1471-230X/10/7>). PMC 2821302 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2821302/>). PMID 20082715 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20082715>).
37. Corpas, Rubén. «Melatonin induces mechanisms of brain resilience against neurodegeneration». *J Pineal Res*.
38. Europa Press (7 de octubre de 2014). «La melatonina puede reducir el riesgo de cáncer de próstata» (<http://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-melatonina-puede-reducir-riesgo-cancer-prostata-20140120091726.html>). infosalus.com. Consultado el 31 de julio de 2017.
39. Reiter RJ (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Reiter%20RJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12667942), Tan DX. (2003) "Melatonin: a novel protective agent against oxidative injury of the ischemic/reperfused heart." *Cardiovasc Res*. **58** (1):10-9. doi:10.1016/S0008-6363(02)00827-1 (<http://cardiovascres.oxfordjournals.org/content/58/1/10.full>). PMID 12667942 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12667942>).
40. Quera Salva MA, Hartley S, Barbot F, Alvarez JC, Lofaso F, Guilleminault C (2011). "Circadian rhythms, melatonin and depression." *Curr Pharm Des*. **17**(15):1459-70. doi:10.2174/138161211796197188 (<http://www.eurekaselect.com/74478/article>) PMID 21476953 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21476953>).
41. González-Flores D, Gamero E, Garrido M, Ramírez R, Moreno D, Delgado J, Valdés E, Barriga C, Rodríguez A.B, Paredes S.D. (2012). "Urinary 6-sulfatoxymelatonin and total antioxidant capacity increase after the intake of a grape juice cv. Tempranillo stabilized with HHP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22033761>)". *Food & Function* **3**: 34-39. doi:[10.1039/c1fo10146c].
42. "Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine): Evidence" (<http://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/melatonin/evidence/HRB-20059770>). Drugs and Supplements. MayoClinic.com. 2012-09-01.
43. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Traht I, Spence DW, Poeggeler B, Hardeland R, Cardinali DP (2009). "Melatonin and melatonergic drugs on sleep: possible mechanisms of action". *Int. J. Neurosci*.

- 119 (6): 821-46.
doi:10.1080/00207450802328607
(<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/00207450802328607>). PMID 19326288 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19326288>).
44. Fornaro M, Prestia D, Colicchio S, Perugi G (September 2010). "A systematic, updated review on the antidepressant agomelatine focusing on its melatonergic modulation (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3001221/>)". *Curr Neuropsychopharmacol* **8** (3): 287-304. doi:10.2174/157015910792246227 (<http://www.eurekaselect.com/72292/article>). PMC 3001221 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3001221/>). PMID 21358978 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21358978>).
45. Turek FW, Gillette MU (November 2004). "Melatonin, sleep, and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists". *Sleep Med* **5** (6): 523-32. doi:10.1016/j.sleep.2004.07.009. PMID 15511698 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15511698>).
46. Wade AG, Ford I, Crawford G, McMahon AD, Nir T, Laudon M, Zisapel N (October 2007). "Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes". *Curr Med Res Opin* **23** (10): 2597-605. doi:10.1185/030079907X233098 (<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1185/030079907X233098>). PMID 17875243 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17875243>).
47. Cassone VM (noviembre de 1990). "Efectos de la melatonina sobre los sistemas circadianos de vertebrados". *Tendencias Neurosci* **13** (11): 457-64. doi:10.1016/0166-2236(90)90099-V (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016622369090099V>). PMID 1701579 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1701579>).
48. Lewy AJ, Saco RL, Miller LS, Hoban TM (enero de 1987). "Antidepressivos y circadiano fase de desplazamiento de los efectos de la luz". *Science* **235** (4786): 352-4. Bibcode: 1987Sci...235..352L (<http://adsabs.harvard.edu/abs/1987Sci...235..352L>). doi:10.1126/science.3798117 (<http://www.sciencemag.org/content/235/4786/352>). PMID 3798117 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3798117>).
49. Sircar R (February 2000). "Effect of melatonin on cocaine-induced behavior sensitization". *Brain Res* **857** (1-2): 295-9. doi:10.1016/S0006-8993(99)02460-9 (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899399024609>). PMID 10700581 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10700581>).
50. Uz T, Akhisaroglu M, Ahmed R, Manev H (December 2003). "The pineal gland is critical for circadian Period1 expression in the striatum and for circadian cocaine sensitization in mice". *Neuropsychopharmacology* **28** (12): 2117-23. doi:10.1038/sj.npp.1300254 (<http://www.nature.com/npp/journal/v28/n12/full/1300254a.html>). PMID 12865893 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3798117>).
51. Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinski MA, Anisimov SV, Vesnushkin GM, Vinogradova IA (2006). "Melatonin as antioxidant geroprotector and anticarcinogen". *Biochim. Biophys. Acta* **1757** (5-6): 573-89. doi:10.1016/j.bbabi.2006.03.012 (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005272806000673?via=ihub>). PMID 16678784 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16678784>).
52. Papel de la melatonina en la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas (<https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/7040/SampedroNu%C3%B1ezE.pdf?sequence=1>), junio 2015, Universidad de Cantabria, consultado el 31 de diciembre de 2016.
53. Larson J, Jessen RE, Uz T, Arslan AD, Kurtuncu M, Imbesi M, Manev H (Enero 2006). "Impaired hippocampal long-term potentiation in melatonin MT2 receptor-deficient mice". *Neurosci. Lett* **393** (1):

- 23-6. doi:10.1016/j.neulet.2005.09.040. PMID 16203090 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16203090>).
54. Pappolla MA, Sos M, Omar RA, Bick RJ, Hickson-Bick DL, Reiter RJ, Efthimiopoulos S, Robakis NK (Marzo 1997). "Melatonin prevents death of neuroblastoma cells exposed to the Alzheimer amyloid peptide". *J. Neurosci.* **17** (5): 1683-90. PMID 9030627 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9030627>).
55. Pappolla M, Bozner P, Soto C, Shao H, Robakis NK, Zagorski M, Frangione B, Ghiso J (March 1998). "Inhibition of Alzheimer beta-fibrillogenesis by melatonin". *J. Biol. Chem.* **273** (13): 7185-8. doi:10.1074/jbc.273.13.7185. PMID 9516407 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9516407>).
56. Weishaupt JH, Bartels C, Pölking E, Dietrich J, Rohde G, Poeggeler B, Mertens N, Sperling S, Bohn M, Hüther G, Schneider A, Bach A, Sirén AL, Hardeland R, Bähr M, Nave KA, Ehrenreich H (November 2006). "Reduced oxidative damage in ALS by high-dose enteral melatonin treatment". *J. Pineal Res.* **41** (4): 313–23. doi:10.1111/j.1600-079X.2006.00377.x. PMID 17014688 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17014688>).
57. Al-Aama T, Brymer C, Gutmanis I, Woolmore-Goodwin SM, Esbaugh J, Dasgupta M (July 2011). "Melatonin decreases delirium in elderly patients: a randomized, placebo-controlled trial". *Int J Geriatr Psychiatry* **26** (7): 687–94. doi:10.1002/gps.2582. PMID 20845391 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20845391>).
58. *Melatonin and melatonin agonist for delirium in the elderly patients.* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24946785>) *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2015 Mar;30(2):119-29. doi: 10.1177/1533317514539379.
59. Tjon Pian Gi CV, Broeren JP, Starreveld JS, Versteegh FG (July 2003). "Melatonin for treatment of sleeping disorders in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a preliminary open label study". *Eur. J. Pediatr.* **162** (7–8): 554–5. doi:10.1007/s00431-003-1207-x (<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00431-003-1207-x>). PMID 12783318 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12783318>).
60. Dodick DW, Capobianco DJ (February 2001). "Treatment and management of cluster headache". *Curr Pain Headache Rep* **5** (1): 83–91. doi:10.1007/s11916-001-0015-0 (<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11916-001-0015-0>). PMID 11252143 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11252143>).
61. Gagnier JJ (August 2001). "The therapeutic potential of melatonin in migraines and other headache types". *Altern Med Rev* **6** (4): 383–9. PMID 11578254 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11578254>).
62. "Properly Timed Light, Melatonin Lift Winter Depression By Syncing Rhythms (<http://www.nimh.nih.gov/news/science-news/2006/properly-timed-light-melatonin-lift-winter-depression-by-syncing-rhythms.shtml>)". National Institute of Mental Health. 2006-05-01. Retrieved 2011-08-17.
63. Bhattacharjee Y (September 2007). "Psychiatric research. Is internal timing key to mental health?". *Science* **317** (5844): 1488–90. doi:10.1126/science.317.5844.1488. PMID 17872420 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17872420>).
64. Lewy AJ, Nurnberger JI, Wehr TA, Pack D, Becker LE, Powell RL, Newsome DA (June 1985). "Supersensitivity to light: possible trait marker for manic-depressive illness". *Am J Psychiatry* **142** (6): 725–7. PMID 4003592 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4003592>).
65. Whalley LJ, Perini T, Shering A, Bennie J (July 1991). "Melatonin response to bright light in recovered, drug-free, bipolar patients". *Psychiatry Res* **38** (1): 13–9. doi:10.1016/0165-1781(91)90048-T. PMID 1658841.
66. National Cancer Institute (May 2013). *Topics in complementary and alternative therapies* (PDQ) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0053600/>). National

- Cancer Institute, National Institutes of Health. PMID 26389506 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26389506>). Consultado el 5 de junio de 2013.
67. Mills E, Wu P, Seely D, Guyatt G (November 2005). «Melatonin in the treatment of cancer: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis». *J. Pineal Res.* **39** (4): 360-66. PMID 16207291 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16207291>). doi:10.1111/j.1600-079X.2005.00258.x (<https://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1600-079X.2005.00258.x>).
68. Tan D, Manchester LC, Reiter RJ, Qi W, Hanes MA, Farley NJ (October 1999). "High physiological levels of melatonin in the bile of mammals". *Life Sci.* **65** (23): 2523-9. doi:10.1016/S0024-3205(99)00519-6. PMID 10622237 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10622237>).
69. Wolden-Hanson T, Mitton DR, McCants RL, Yellon SM, Wilkinson CW, Matsumoto AM, Rasmussen DD (February 2000). "Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat". *Endocrinology* **141** (2): 487-97. doi:10.1210/en.141.2.487. PMID 10650927 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10650927>).
70. Tan DX, Manchester LC, Fuentes-Broto L, Paredes SD, Reiter RJ (March 2011). "Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: relation to human obesity". *Obes Rev* **12** (3): 167-88. doi:10.1111/j.1467-789X.2010.00756.x. PMID 20557470 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20557470>).
71. *La melatonina ayuda a reducir la esteatosis en ratas* (<http://www.fundaciondiabetes.org/upload/noticias/12482/35.pdf>). Diario médico, publicado el 14 de mayo de 2015. Consultado el 1 de enero de 2017.
72. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B (August 2007). "Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans". *Am J Physiol Endocrinol Metab.* **293**(2): E444-E452. doi:10.1152/ajpendo.00691.2006. PMID 17473055 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17473055>).
73. Vijayalaxmi, Meltz ML, Reiter RJ, Herman TS, Kumar KS (March 1999). "Melatonin and protection from whole-body irradiation: survival studies in mice". *Mutat. Res.* **425** (1): 21-7. doi:10.1016/S0027-5107(98)00246-2. PMID 10082913 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10082913>).
74. Vijayalaxmi, Reiter RJ, Herman TS, Meltz ML (December 1996). "Melatonin and radioprotection from genetic damage: in vivo/in vitro studies with human volunteers". *Mutat. Res.* **371** (3-4): 221-8. doi:10.1016/S0165-1218(96)90110-X (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016512189690110X>). PMID 9008723 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9008723>).
75. Vijayalaxmi, Reiter RJ, Herman TS, Meltz ML (February 1998). "Melatonin reduces gamma radiation-induced primary DNA damage in human blood lymphocytes". *Mutat. Res.* **397** (2): 203-8. doi:10.1016/S0027-5107(97)00211-X (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002751079700211X>). PMID 9541644 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9541644>).
76. Topkan E, Tufan H, Yavuz AA, Bacanlı D, Onal C, Kosdak S, Yavuz MN (October 2008). "Comparison of the protective effects of melatonin and amifostine on radiation-induced epiphyseal injury". *Int. J. Radiat. Biol.* **84** (10): 796-802. doi:10.1080/09553000802389678 (<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/09553000802389678>). PMID 18979313 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18979313>).
77. Tan DX, Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, Reiter RJ (January 2007). "One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species?". *J. Pineal Res.* **42** (1): 28-42. doi:10.1111/j.1600-079X.2006.00407.x. PMID 17198536 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17198536>).
78. Shirazi A, Ghobadi G, Ghazi-Khansari M (July 2007). "A radiobiological review on

- melatonin: a novel radioprotector". *J. Radiat. Res.* **48** (4): 263–72. doi:10.1269/jrr.06070. PMID 17641465 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17641465>).
79. Hurtuk A, Dome C, Holloman CH, Wolfe K, Welling DB, Dodson EE, Jacob A (July 2011). "Melatonin: can it stop the ringing?". *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **120**(7): 433–40. PMID 21859051 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21859051>).
80. Megwalu UC, Finnell JE, Piccirillo JF (February 2006). "The effects of melatonin on tinnitus and sleep". *Otolaryngol Head Neck Surg* **134** (2): 210–3. doi:10.1016/j.otohns.2005.10.007. PMID 16455366 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16455366>).
81. Rosenberg SI, Silverstein H, Rowan PT, Olds MJ (March 1998). "Effect of melatonin on tinnitus". *Laryngoscope* **108** (3): 305–10. doi:10.1097/00005537-199803000-00001. PMID 9504599 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9504599>).
82. Pirodda A, Raimondi MC, Ferri GG (August 2010). "Exploring the reasons why melatonin can improve tinnitus". *Med. Hypotheses* **75** (2): 190–1. doi:10.1016/j.mehy.2010.02.018. PMID 20207491 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20207491>).
83. Lemoine P, Zisapel N (2012). «Prolonged-release formulation of melatonin (Circadin) for the treatment of insomnia». *Expert Opin Pharmacother* **13** (6): 895-905. PMID 22429105 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22429105>). doi:10.1517/14656566.2012.667076 (<https://dx.doi.org/10.1517%2F14656566.2012.667076>).
84. Lyseng-Williamson KA (2012). «Melatonin prolonged release: in the treatment of insomnia in patients aged ≥55 years». *Drugs Aging* **29** (11): 911-23. PMID 23044640 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23044640>). doi:10.1007/s40266-012-0018-z (<https://dx.doi.org/10.1007%2Fs40266-012-0018-z>).
85. Medical News Today (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/69195.php>) Circadin (Prolonged-Release Melatonin) For Primary Insomnia Recommended For Approval In The EU (27 Apr 2007)
86. European Medicines Agency. «Circadin, melatonin» (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000695/human_med_000701.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). *European Public Assessment Report (EPAR)*. European Medicines Agency. Consultado el 5 de junio de 2013.
87. Therapeutic Goods Administration (TGA). «Australian Public Assessment Report for Melatonin» (<https://web.archive.org/web/20130903110213/http://www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-circadin.pdf>). Department of Health and Ageing, Australian Government. Archivado desde el original (<http://www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-circadin.pdf>) el 3 de septiembre de 2013. Consultado el 5 de junio de 2013.
88. Swiss Medic (2009). «Circadin®, Retardtabletten, 2 mg (melatoninum)» (<https://web.archive.org/web/20140907164918/https://www.swissmedic.ch/zulassungen/00153/00189/00200/01003/index.html>) (en alemán). Archivado desde el original (<https://www.swissmedic.ch/zulassungen/00153/00189/00200/01003/index.html>) el 7 de septiembre de 2014. Consultado el 10 de diciembre de 2014.
89. «Solicitud de Licencia de Circadin» ([http://www.mfds.go.kr/jsp/common/download.jsp?fileinfo=S*2*\(%C1%A4%BA%B8%B0%F8%B0%B3\)_%BC%AD%C4%AB%B5%F2%BC%AD%B9%E6%C1%A42mg\(%B8%E1%B6%F3%C5%E4%B4%D1\)_\(%BE%C8%C0%AF\).pdf*bfdb417d57df46f71ca13aa03f33a890*pdf*/files/upload/1/TB_F_INFODATA/17741/bfdb417d57df46f71ca13aa03f33a890*2512375*2014:08:27%2013:58:13](http://www.mfds.go.kr/jsp/common/download.jsp?fileinfo=S*2*(%C1%A4%BA%B8%B0%F8%B0%B3)_%BC%AD%C4%AB%B5%F2%BC%AD%B9%E6%C1%A42mg(%B8%E1%B6%F3%C5%E4%B4%D1)_(%BE%C8%C0%AF).pdf*bfdb417d57df46f71ca13aa03f33a890*pdf*/files/upload/1/TB_F_INFODATA/17741/bfdb417d57df46f71ca13aa03f33a890*2512375*2014:08:27%2013:58:13)) (PDF) (en coreano). MFDS. 2014.
90. Ministry of Health Israel. «Folletos Circadin» (http://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/PerutTrufa.asp?Reg_Number=139%2092%2031648%2000&safa=h) (en hebreo e Inglés).

Enlaces externos

- [Melatonina y Depresión \(http://old.forumclinic.org/enfermedades/depresion/actualidad/la-melatonina-no-es-un-antidepresivo\)](http://old.forumclinic.org/enfermedades/depresion/actualidad/la-melatonina-no-es-un-antidepresivo) (enlace roto disponible en [Internet Archive](https://web.archive.org/web/*/http://old.forumclinic.org/enfermedades/depresion/actualidad/la-melatonina-no-es-un-antidepresivo); véase el [historial \(https://web.archive.org/web/1/http://old.forumclinic.org/enfermedades/depresion/actualidad/la-melatonina-no-es-un-antidepresivo\)](https://web.archive.org/web/1/http://old.forumclinic.org/enfermedades/depresion/actualidad/la-melatonina-no-es-un-antidepresivo) y la [última \(https://web.archive.org/web/2/http://old.forumclinic.org/enfermedades/depresion/actualidad/la-melatonina-no-es-un-antidepresivo\)](https://web.archive.org/web/2/http://old.forumclinic.org/enfermedades/depresion/actualidad/la-melatonina-no-es-un-antidepresivo)). Forumclinic, web médica realizada por especialistas del Hospital Clínic de Barcelona.
- [La Melatonina \(https://www.academia.edu/19545752/Investigaci%C3%B3n_y_Ciencia_2007/\)](https://www.academia.edu/19545752/Investigaci%C3%B3n_y_Ciencia_2007/)

Obtenido de «<https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Melatonina&oldid=150684044>»