

Melatonina, análogos sintéticos y el ritmo sueño/vigilia

G. Escames, D. Acuña-Castroviejo

MELATONINA, ANÁLOGOS SINTÉTICOS Y EL RITMO SUEÑO/VIGILIA

Resumen. Introducción. La melatonina, una hormona ampliamente distribuida en el reino animal, se produce en numerosos órganos y tejidos además de la glándula pineal. Mientras que la melatonina extrapineal tiene funciones de protección celular, la pineal se encarga de su producción rítmica. La caracterización de la melatonina en 1958 y la identificación de su síntesis permitieron describir su regulación fotoperiódica y su relación con los ritmos biológicos, entre otros, el ritmo sueño/vigilia. Desarrollo. Los núcleos supraquiasmáticos son la sede anatómica del reloj biológico, representado por los genes reloj, que codifican para el periodo y la frecuencia de los ritmos. El fotoperíodo sincroniza la actividad del reloj biológico en los núcleos supraquiasmáticos, que a su vez inducen el ritmo de melatonina. Este ritmo, con un pico máximo hacia las dos o tres de la madrugada, actúa como un sincronizador endógeno que permite traducir la señal fotoperiódica ambiental en información química que las células del organismo pueden leer. El ciclo sueño/vigilia es un caso típico de ritmo biológico sincronizado por la melatonina, y las alteraciones del ciclo sueño/vigilia de origen cronobiológico responden muy bien a esta sustancia. Aprovechando las propiedades cronobióticas y antidepresivas de la melatonina, han aparecido recientemente diversos análogos sintéticos de ésta, de gran interés en la clínica del insomnio. Conclusiones. La melatonina es un cronobiótico de gran eficacia en el tratamiento de las alteraciones cronobiológicas del ciclo sueño/vigilia. Los fármacos sintéticos derivados de la melatonina representan una herramienta terapéutica muy interesante desde el punto de vista farmacocinético para el tratamiento de dichas alteraciones. [REV NEUROL 2009; 48: 245-54]

Palabras clave. Análogos cronobióticos. Insomnio. Melatonina. Reloj biológico. Ritmo circadiano. Ritmo sueño/vigilia.

INTRODUCCIÓN

Para que el organismo esté sano, sus funciones deben variar rítmicamente y en relación unas con otras. La homeostasis, que permite el funcionamiento normal del organismo, la referimos hoy no tanto en el sentido clásico propuesto por Claude Bernard (*la fixité du milieu intérieur*) sino, por el contrario, a un control riguroso de las variaciones rítmicas que el medio interno presenta. La mayoría de estos ritmos duran un día y se llaman circadianos, aunque también existen otros ritmos de períodos más cortos o ultradianos, y más largos o infradianos. Ritmos circadianos hormonales, de neurotransmisores, de función cardíaca, respiratoria, neuronal, sueño/vigilia, etc., están presentes en nuestra fisiología, cada uno de ellos con máximo de actividad o acrofase diferente. La normalidad se basa en que esas variables fluctúen siempre de esa manera, para lo cual es necesario un mecanismo endógeno que sincronice todos esos ritmos.

La melatonina, una de las moléculas reguladoras más primitivas, representa un sistema sincronizador endógeno universal para el resto de los ritmos endocrinos y no endocrinos, como el ritmo sueño/vigilia o el hormonal. En 1958, Lerner et al [1] purificaron y caracterizaron la melatonina, y más tarde Axelrod et al [2] identificaron su vía de síntesis y regulación en la glándula pineal, ligada al fotoperíodo. Ontogénicamente, la melatonina no se produce de forma rítmica hasta los 6 meses de vida e

trauterina, cuando madura su sistema fotoneuroendocrino. El feto no produce melatonina, sino que la recibe de la madre a través de la placenta, contribuyendo a las funciones cronobiológicas de aquél. Por ello, los niños prematuros presentan alteraciones más frecuentes en determinados ritmos, como el del sueño/vigilia. El recién nacido no tiene ritmo de melatonina, aunque su pineal puede producirla tónicamente porque la ausencia de luz aumenta su producción [3]. La producción y secreción rítmica de melatonina se mantiene hasta la pubertad, cuando disminuye de manera notable, para estabilizarse de nuevo hasta los 35-40 años. A partir de aquí, la producción de melatonina decae y hacia los 55-65 años la amplitud del pico nocturno de melatonina es suficientemente pequeña como para no ser bien detectado por las células (Fig. 1), lo que condiciona la pérdida de su capacidad cronobiótica [4]. La codificación en amplitud del ritmo circadiano de melatonina es utilizada por el organismo para saber en qué momento del día y en qué época del año se encuentra. Por esta razón se asignó al ritmo de melatonina un papel como reloj (medida de la hora del día) y calendario (medida del día del año) [5] (Fig. 2).

ASPECTOS BIOQUÍMICOS Y CRONBIÓTICOS DE LA MELATONINA

La producción nocturna de melatonina ha dado lugar a que se la denomine ‘hormona de la oscuridad’ [6]. Uno de los aspectos importantes de la regulación fotoperiódica de la melatonina es que la información fotoperiódica que alcanza la glándula pineal proviene de la vía retinohipotalámica en exclusiva. El fotopigmento retiniano responsable de los efectos cronobiológicos del fotoperíodo no se encuentra en conos o bastones, sino en la melanopsina, localizada en un grupo de neuronas ganglionares retinianas no relacionadas con la visión. A través del haz retinohipotalámico, transporta información hasta el núcleo supraquiasmático (NSQ) y para ventricular. De aquí, la vía nerviosa desciende hasta la médula espinal y alcanza el ganglio cervical su-

Aceptado tras revisión externa: 08.01.09.

Instituto de Biotecnología. Centro de Investigación Biomédica. Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. Armilla, Granada, España.

Correspondencia: Dr. Darío Acuña-Castroviejo. Instituto de Biotecnología. Centro de Investigación Biomédica. Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. Avda. Conocimiento, s/n. E-18100 Armilla (Granada). Fax: +34 958 819 132. E-mail: dacuna@ugr.es

Estudio financiado con ayudas del ISCIII a través de la red RETICEF (RD06/0013/0008), y de la Junta de Andalucía (CTS-101).

© 2009, REVISTA DE NEUROLOGÍA

perior, de donde una vía posganglionar simpática inerva el pinealocito (Fig. 3). El neurotransmisor liberado, noradrenalina, actúa principalmente sobre un receptor β_2 -adrenérgico, cuya activación culmina en la inducción de la expresión de los dos enzimas principales de la síntesis de melatonina: N-acetiltransferasa (NAT) e hidroxindol-O-metiltransferasa (HIOMT) (Fig. 3). Ambos enzimas, sobre todo el primero, exhiben un ritmo circadiano de actividad y expresión que es máximo por la noche [2,7]. La enucleación, la lesión de la vía retinohipotalámica o la lesión de los NSQ afecta la actividad pineal de la NAT y, consecuentemente, el ritmo de producción de melatonina. También, pulsos de luz durante la noche bloquean la secreción de melatonina.

La principal consecuencia de esta vía de regulación es que la glándula pineal sintetiza melatonina por la noche, cuando se activa esa vía polisináptica, mientras que durante el día dicha vía se bloquea. De esta forma se establece el ritmo circadiano de melatonina. Una vez producida, la melatonina pasa a la circulación y al líquido cefalorraquídeo. Mientras que en la circulación la melatonina alcanza unos niveles de 0,5 nM como máximo durante su acrofase (de dos a tres de la madrugada), estos niveles son unas 20 veces mayores en el líquido cefalorraquídeo, lo que indica una fuente alternativa de producción cerebral, localizada en los plexos coroideos. La melatonina plasmática tiene una vida media de unos 30 minutos, se metaboliza principalmente en el hígado y se elimina por la orina en forma de 6-sulfatoximelatonina (95%). En plasma, la melatonina va unida mayoritariamente a albúmina (70%), mientras que un 30% va libre y pasa a la saliva [8].

Como se ha dicho, la melatonina es un sincronizador endógeno que transmite la información fotoperiódica al organismo. A su vez, la melatonina afecta, a través de la modulación de los NSQ, a su propia síntesis. Así, la hora de administración de melatonina puede inducir cambios de fase en aquellos ritmos que dependen de ella [9]. Por ejemplo, cuando se administra al mediodía, la melatonina induce un avance de fase de su propio ritmo endógeno, afectando también a otros ritmos como el del sueño/vigilia, lo cual tiene una gran utilidad en terapéutica para resincronizar ritmos alterados.

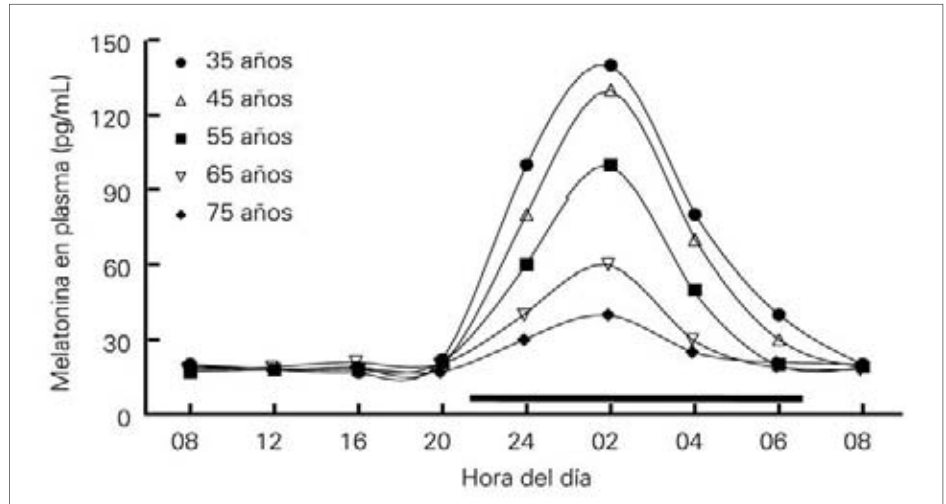


Figura 1. Cambios en la amplitud del ritmo circadiano de melatonina con la edad. La acrofase del ritmo de melatonina ocurre hacia las dos o tres de la madrugada y alcanza unos valores entre 80-200 pg/mL, dependiendo del individuo. Sin embargo, sea cual sea este valor durante la juventud, los niveles de melatonina descienden de forma proporcionalmente similar en cada persona. Entre 45-55 años desciende un 40%, y a los 65 años el pico ha descendido un 80%, lo que hace que se pierda la señal cronobiológica de la melatonina.

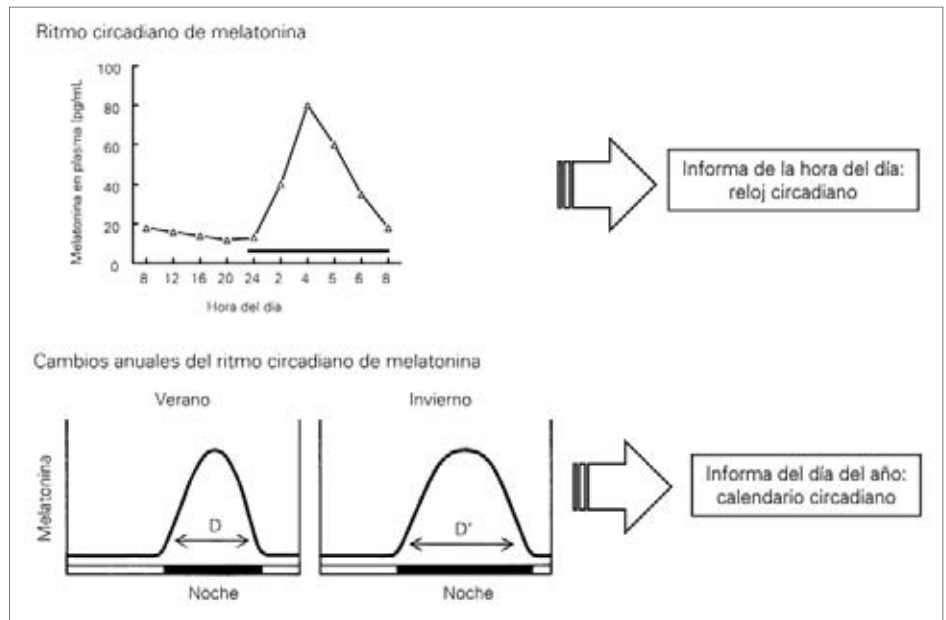


Figura 2. El ritmo de melatonina está codificado en amplitud. Su acrofase indica al organismo la hora del día en que éste se encuentra (función de reloj). Pero, además, la duración del pico de melatonina varía, siendo mayor durante el invierno (más horas de luz) que durante el verano, ya que la melatonina empieza a producirse al caer la tarde. La diferencia entre invierno y verano (D'-D) la lee el organismo para saber en qué momento del año se encuentra (función de calendario).

RELOJ BIOLÓGICO Y RITMO SUEÑO/VIGILIA *Melatonina endógena y ritmo sueño/vigilia*

El ritmo sueño/vigilia está regulado por una serie de factores entre los que destacan el sistema circadiano endógeno o reloj biológico y diversos sistemas de homeostasis y factores conductuales [10]. Mientras que los segundos son de tipo causal, el primero desempeña un importante papel en la calidad del sueño. La valoración de la normalidad del reloj biológico se hace determinando su fase circadiana, es decir, el momento de su máximo (acrofase) o mínimo (nadir). Para ello, se valora la fase de ritmos fácilmente medibles, como el ritmo de la temperatura

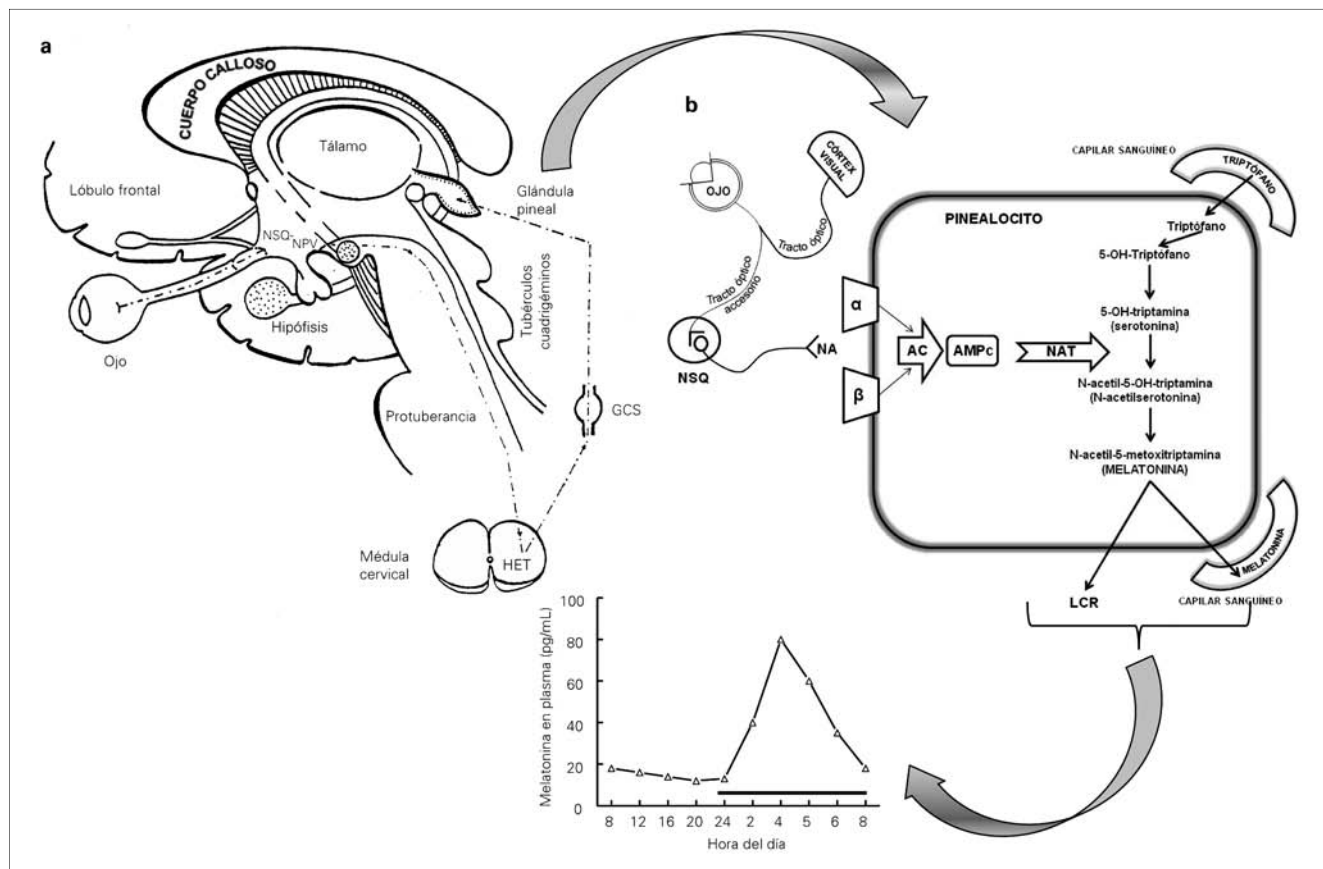


Figura 3. La producción de melatonina por la glándula pineal en el mamífero está regulada por el fotoperíodo, por medio de una vía polisináptica compleja que se inicia en un grupo de células ganglionares de la retina no relacionadas con la visión (alrededor del 1% de todas las células ganglionares retinianas). A través del tracto retinohipotalámico, esta vía alcanza los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) y los núcleos paraventriculares (NPV), descendiendo hasta el asta intermediolateral de la médula cervical. De aquí, la vía nerviosa hace escala en el ganglio cervical superior (GCS), de donde sale una vía posganglionar simpática que inerva el pinealocito (a). Éste se activa por la liberación de noradrenalina que, a través de receptores específicos, aumenta el AMPc y la producción de los enzimas NAT e HIOMT, los cuales desencadenan la producción de melatonina (b). Esta vía está activada por la noche, pero durante el día la presencia de la luz la inhibe, lo que da lugar al ritmo circadiano de melatonina. HEZ: haz espinotalámico.

corporal o de la melatonina. En el caso del primero, se determina el nadir, que normalmente ocurre alrededor de las cinco de la madrugada, mientras que en el caso de la melatonina se identifica su acrofase alrededor de las tres de la madrugada.

En condiciones normales, la relación de fase entre el ritmo circadiano endógeno de melatonina y el ciclo sueño/vigilia es tal que permite el mantenimiento durante toda la fase de vigilia de una función neurobiológica adecuada. Ello se debe a que el marcapasos circadiano contrarresta la disminución de la función neurobiológica asociada a un aumento progresivo del cansancio a lo largo del día y, por tanto, de la necesidad de sueño, con el mantenimiento de la vigilia. Sin embargo, si el período de vigilia se prolonga más allá, hacia la noche biológica, cuando ya se ha iniciado la elevación de la melatonina, se produce una notable disminución de la función neuroconductual porque lo que hace ahora el marcapasos circadiano es promover el sueño [11]. Por este motivo, normalmente, en el momento de acostarse se produce un aumento de la somnolencia, la cual se correlaciona con la actividad electrofisiológica que refleja la denominada ‘apertura de la compuerta del sueño’ [12]. El aumento de los niveles de melatonina que ocurre en esas etapas se correlaciona también con un descenso de la producción de calor e incremento de su pérdida, condicionando el descenso de la temperatura corporal típico de esta fase. También el aumento de la

melatonina es la señal que induce el incremento del flujo sanguíneo hacia las regiones distales de la piel, con la consiguiente pérdida de calor. Asimismo, la activación electroencefalográfica durante la vigilia se relaciona también con el ritmo de melatonina. En consecuencia, el marcapasos circadiano controla el ritmo endógeno de melatonina, la termorregulación, el sueño y la activación electroencefalográfica durante la vigilia [13]. Se piensa también que la melatonina ejerce algún efecto de retroalimentación sobre dicho marcapasos y los centros termorreguladores hipotalámicos, de manera que la melatonina inhibe la señal de los NSQ promoviendo pérdida de calor, que a su vez induce somnolencia.

Bases moleculares de la acción de la melatonina sobre el reloj biológico

La sincronización de la fisiología del organismo al ciclo luz/oscuridad se considera un proceso de adaptación clave, originado en los organismos unicelulares, y que en los mamíferos, incluido el ser humano, llevó al establecimiento del denominado ‘eje fotoperiódico’, que coordina la ritmicidad de todo el organismo y se organiza en tres procesos clave: la sincronización de la actividad de los NSQ por el ciclo luz/oscuridad a través del haz retinohipotalámico, la producción rítmica de melatonina por la pineal regulada por los NSQ (encriptación de la señal fotoperiódica)

ca) y la decodificación de la señal transportada por la melatonina en los tejidos, para sincronizar sus funciones rítmicas.

Los NSQ del hipotálamo constituyen el centro del sistema circadiano en el cerebro del mamífero [14]. A través de sus señales pueden sincronizar los ritmos de diversas funciones fisiológicas y conductuales del organismo. Desde el punto de vista molecular, los ritmos circadianos vienen determinados por una expresión de genes concretos que constituyen el oscilador circadiano [15]. Las alteraciones en uno o varios de esos genes se manifiestan en cambios en determinados ritmos circadianos. Así, mutaciones en los genes *per*, *clock*, *bm11* y *cry1* dan lugar a alteraciones en la duración del ritmo, la hora de inicio del sueño, la fragmentación del sueño y respuestas atípicas tras privación de sueño, respectivamente. Cuando se alteran otros genes, como *npas2*, *dbp* y *prok2*, se afectan elementos de la homeostasis del sueño [15], como la consolidación del sueño y la actividad electroencefalográfica, entre otros. Además, hay cada vez más evidencia a favor de que la alteración del sistema circadiano puede ser una causa primaria de alteración conductual, como en el caso de los mutantes *clock*, que presentan ansiedad e hiperactividad [15].

Se considera actualmente que la sincronización de los ritmos circadianos por la melatonina se realiza en base a cambios rítmicos en la expresión de alguno de dichos genes reloj [16]. El gen que codifica para el período del ritmo circadiano, *per1*, se expresa rítmicamente en paralelo al ritmo de melatonina. En mamíferos inferiores (hámsters), la expresión de *per1* es máxima por el día y mínima durante la noche. Varios experimentos, como la extirpación de la pineal o la administración de melatonina por el día, anulan dicho ritmo, lo que implica a la producción circadiana de melatonina en la expresión rítmica de *per1*. Otros experimentos han demostrado que el ratón deficiente en MT1 (un tipo de receptor de melatonina) es incapaz de mantener el ritmo de *per1*. La expresión de otro gen, el *cryptochrome cry1*, es también rítmica, con un pico que ocurre al inicio de la fase de oscuridad y que se relaciona directamente con el aumento de los niveles de melatonina producidos a esa hora [16]. No se sabe muy bien cómo la melatonina controla *acry1*, ya que no depende de la inhibición del AMPc. Probablemente implique un efecto genómico sobre su receptor nuclear ROR.

En general, hoy día sabemos que la expresión de genes relacionados con el reloj biológico (*per1/2*, *clock*, *bm11* y *cry1*), se distribuye extensamente en tejidos de mamífero y se relaciona con el control de la expresión de una parte importante de otros genes, cuya expresión se piensa que tiene una función clave anticipadora de la conducta. Sin embargo, la expresión de dichos genes se altera enormemente en ausencia de un NSQ funcional. En consecuencia, la integridad de los NSQ permite el mantenimiento del ritmo de melatonina, el cual, a su vez, regula la expresión de dichos genes e, indirectamente, sus consecuencias conductuales [16].

La participación de los receptores de membrana en los efectos cronobióticos de la melatonina es clara, aunque cada vez más se evidencia una interacción entre estos receptores y los nucleares. Los receptores de membrana para la melatonina pertenecen a la familia de proteínas G α i, lo que conlleva una inhibición del AMPc y de la proteincinasa A, así como la fosforilación de la proteína de unión al elemento de respuesta del AMPc y la inhibición de la expresión genética dependiente de AMPc. Otras vías de señalización intracelular incluyen la modulación de IP3 y del calcio intracelular. Se han identificado dos subtipos principales de receptores de melatonina en mamíferos, MT1 y

MT2; el MT2 humano tiene una mayor afinidad para los antagonistas de la melatonina que MT1. Aparentemente, MT1 es el subtipo más importante para mediar los efectos cronobióticos de la melatonina. Sin embargo, la delección del gen que codifica para MT1 en ratones no elimina dichos efectos de la melatonina, lo que implica que los MT2 también se relacionan con estas funciones porque el doble transgénico MT1 y MT2 sí elimina dichos efectos de la melatonina [17]. Adicionalmente, esos efectos mediados por receptor se asocian a la inhibición de la actividad eléctrica cerebral inducida por la melatonina. El componente de las ondas lentas del sueño en el electroencefalograma parece depender de una activación gábergica en el núcleo reticular del tálamo, que es precisamente el que induce las benzodiazepinas. Los efectos de la melatonina comparten esa activación del complejo GAB A α -benzodiazepinas que ocurre en diferentes áreas cerebrales, incluyendo los NSQ [18], lo que puede ser un efecto crucial de la melatonina sobre el inicio del sueño. Con el inicio del sueño comienzan a inhibirse las neuronas hipocretinérgicas/orexinérgicas del hipotálamo posterolateral, las cuales, entre otras acciones, activan directamente la corteza cerebral. En consecuencia, el inicio del sueño inducido por la melatonina inhibe la actividad de dichas neuronas, favoreciendo una disminución de la actividad cortical y la aparición de sueño REM [19].

Además de estos efectos cronobióticos, la melatonina per se tiene efectos soporíferos. Aunque estudios muy bien controlados indican que dosis tan bajas de melatonina como 5 μ g [20] ya inducen cierta somnolencia en sujetos normales, desde el punto de vista de su uso terapéutico para restaurar alteraciones del sueño, las dosis efectivas, administradas 30-60 minutos antes de acostarse, son de 3-10 mg. Debido a que la vida media de la melatonina en plasma es corta, de unos 30 minutos, y variable de un sujeto a otro, entre 20-40 minutos, la metabolización de la melatonina es un factor a tener en cuenta a la hora de valorar sus efectos soporíferos. Además, la finalización del período de sueño y, por tanto, el inicio de la vigilia, se produce cuando los niveles plasmáticos de melatonina empiezan a descender. Existen casos en los que la administración de 5 mg de melatonina no es suficiente para prolongar el sueño más allá de 4-5 horas. Para estos casos se utilizan preparados de melatonina de liberación lenta. En este sentido, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó, desde julio de 2007, la utilización de una fórmula farmacéutica de melatonina (Circadin[®], Lundbeck) en la Unión Europea. Este medicamento consiste en comprimidos de 2 mg de melatonina de liberación lenta que, como tal o asociados a una melatonina normal, pueden prolongar la duración de sueño hasta 6-8 horas. En cualquier caso, el aspecto principal de la administración de melatonina exógena no es la duración total del sueño, sino la sensación general de calidad del sueño y de descanso.

LA MELATONINA EN LAS ALTERACIONES DEL RITMO SUEÑO/VIGILIA

Los efectos de la administración de melatonina dependen de si existe o no una alteración previa del sueño. En el segundo caso se produce de forma consistente una reducción de la latencia del sueño, una reducción en el número y duración de los períodos de alerta durante la noche, y una mejora de la calidad subjetiva del sueño (Fig. 4). En definitiva, la melatonina endógena desempeña un papel importante en la regulación circadiana del sueño, mientras que la melatonina exógena influye sobre aspectos del sueño como su latencia y su calidad. Una ventaja adicional de la admi-

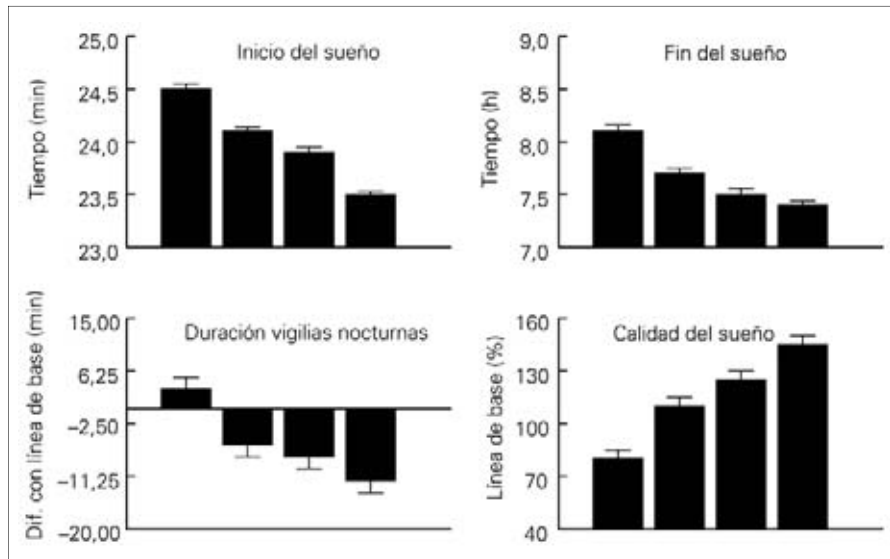


Figura 4. Efectos típicos de la administración de melatonina sobre el sueño. En general, de manera consistente la administración de melatonina produce, de forma dosisdependiente, una reducción en la latencia del sueño, un ligero acortamiento de la duración total de éste, una disminución del número de veces que el sujeto se despierta por la noche, y un aumento de la calidad del sueño.

Tabla. Clasificación de las principales alteraciones del sueño de origen circadiano.

Alteraciones primarias

Síndrome de retraso de fase

Síndrome de adelanto de fase

Síndrome de sueño/vigilia irregular

Alteraciones secundarias

Jet-lag

Envejecimiento

Ceguera

Trabajo a turnos

Patologías (principalmente cerebrales)

Medicamentos

nistración de melatonina exógena es que ésta no inhibe su producción endógena. En la tabla se indican las alteraciones cronobiológicas del ritmo sueño/vigilia más frecuentes [10,21], sobre las cuales los efectos de la melatonina han sido muy positivos.

La capacidad de la melatonina para readaptar el reloj biológico se ha estudiado inicialmente en sujetos ciegos, en los cuales la información del fotoperíodo no puede activar el marcapasos endógeno [22]. En esos casos, los ritmos circadianos discurren con el período genéticamente codificado de 25 horas. La administración de melatonina cada 24 horas (1-10 mg/día) restablece dichos ritmos, incluido el sueño/vigilia, sincronizándolos a un período de 24 horas. Estos estudios en personas ciegas demostraron la capacidad de la melatonina para producir cambios de fase en determinadas horas. Como regla general, la administración de melatonina al final del día induce avance de fase, mientras que administrada al final de la noche induce retraso

de fase [23]. En consecuencia, debemos considerar la melatonina no como un hipnótico, sino como un cronobiótico, es decir, una sustancia que actúa como un regulador de la fase del reloj circadiano y, más concretamente, del ritmo sueño/vigilia, así como un efector de la medida del tiempo de dicho ritmo.

Otra de las situaciones típicas de alteración de los ritmos circadianos es la edad. Como vimos, la producción endógena de melatonina y la amplitud de su pico nocturno disminuyen con la edad, lo que se asocia a una fragmentación del sueño en pequeños períodos a lo largo de las 24 horas. Se dice, no sin razón, que éste es un proceso natural del envejecimiento. Sin embargo, este proceso es reversible y la administración de melatonina de forma periódica cada 24 horas (5-10 mg) es capaz de resincronizar el ritmo del sueño alterado mejorando no sólo la calidad de éste, sino también la actividad durante la vi-

gilia, lo cual redonda en una mejoría sustancial de la calidad de vida del anciano [24]. Probablemente, la causa primaria de la alteración del ciclo sueño/vigilia con la edad es la pérdida neuronal en los NSQ, que altera el reloj biológico y, por tanto, el ritmo de melatonina. La alteración resultante en el control del ritmo sueño/vigilia puede ir paralela a la alteración en el control antinociceptivo, ya que existe un entrecruzamiento anatómico, fisiológico y neuroquímico de ambos sistemas de control, lo que puede explicar las cefaleas que aparecen asociadas a la alteración del control cronobiótico con la edad [25].

Diversos tipos de insomnio se relacionan con alteraciones del ritmo sueño/vigilia, tanto en alteraciones de fase (avance o retraso) como en la amplitud de dicho ritmo. Estas alteraciones cronobiológicas del sueño son similares a las que ocurren en determinadas patologías (Fig. 5). En general, las dosis de melatonina efectivas oscilan entre 3-10 mg/día, administrada en el momento del día adecuado a la patología a tratar.

El síndrome de retraso de fase se caracteriza porque el paciente se despierta dos o más horas después de lo normal. El paciente tiene dificultad para iniciar el sueño y permanece en vigilia hasta tarde. Excepto por este retraso, su sueño es normal. Este síndrome se relaciona con polimorfismos en los mecanismos temporales del ritmo, principalmente afectando al gen *hPer2*. Otros factores, como falta de exposición a la luz por la mañana, excesiva exposición luminosa por la tarde, y televisión y videojuegos al final del día, pueden exacerbar el síndrome. En este caso, la administración de melatonina por la tarde induce un avance de fase y normaliza el ritmo sueño/vigilia.

El síndrome de avance de fase se caracteriza por un inicio del sueño varias horas antes de lo normal. Los pacientes refieren somnolencia al final del mediodía o principio de la tarde y el sueño, excepto por este adelanto, es normal. En estos pacientes se ha encontrado una mutación en *hPer2* y la administración de melatonina por la mañana provoca un retraso de fase y normaliza el ritmo.

El ritmo sueño/vigilia irregular presenta un patrón indefinido de sueño y vigilia a lo largo de las 24 horas. Este patrón de

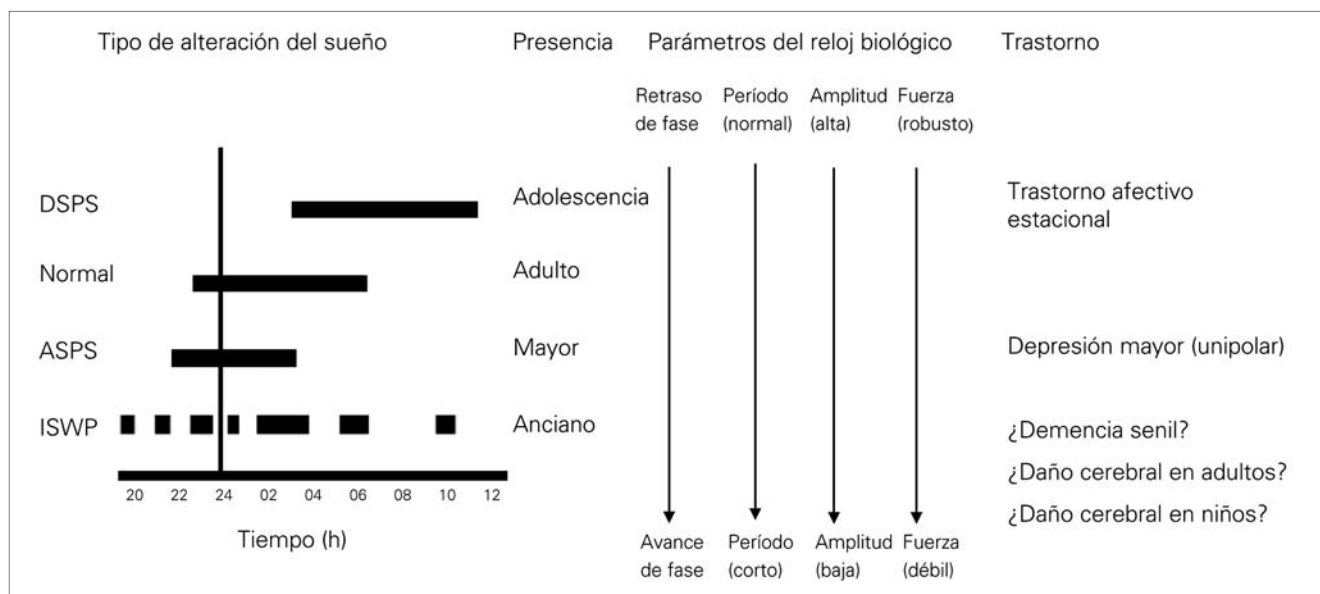


Figura 5. Esquema que representa las alteraciones cronobiológicas más típicas del ritmo sueño/vigilia y su correlación con la edad del sujeto y diversas patologías. El síndrome de retraso de fase *-delayed sleep phase syndrome (DSPS)-*, muy frecuente en la juventud, está también presente en el trastorno afectivo emocional, y ambos responden muy bien a la melatonina. El síndrome de adelanto de fase *-advance sleep phase syndrome (ASPS)-* es más frecuente en la persona mayor, así como en estados de depresión mayor, e igualmente responden a la melatonina. El síndrome de sueño/vigilia irregular *-irregular sleep-wake syndrome (ISWS)-* es típico del anciano y también en estados de demencia senil y daño cerebral, tanto en niños como en adultos. Suelen responder muy bien a la melatonina.

sueño se observa sobre todo en personas mayores (debido al descenso en la producción de melatonina), pero también se asocia a enfermedades neurológicas como la demencia y en niños con déficit intelectuales. La administración de melatonina es muy útil en niños y también en sujetos mayores. Incluso en la alteración del ritmo sueño/vigilia en la enfermedad de Alzheimer, la melatonina tiene un notable efecto.

Existe una alteración del ritmo sueño/vigilia que afecta a toda la población y edad. Se trata de la alteración secundaria a un cambio rápido de zona horaria (*jet-lag*). Se debe a una desincronización entre el ciclo sueño/vigilia y el ciclo generado por el reloj biológico que se observa a partir de dos husos horarios de cambio. La sintomatología, que desaparece por sí misma a los 5-7 días, se acompaña de alteración del sueño, disminución de la alerta, alteración de funciones cognitivas, malestar y síntomas gastrointestinales. La seriedad de los síntomas depende del número de husos horarios atravesados y del sentido del viaje. Así, los viajes hacia el este, que requieren un avance de fase, son generalmente más difíciles de readaptar. Aunque afecta a todas las edades, los síntomas son más pronunciados en ancianos. Hay abundante evidencia de que el tratamiento con melatonina (2-5 mg) justo antes de dormir durante las primeras noches en destino es completamente eficaz para eliminar el *jet-lag*.

Otra alteración del ritmo sueño/vigilia muy común es la debida al trabajo en turnos. Se caracteriza por insomnio o excesiva somnolencia, dependiendo de si las horas de trabajo coinciden con la fase de sueño, lo que da lugar a un período de sueño más corto de lo habitual y de peor calidad. Además, hay una reducción en la alerta, lo que redundará en una menor eficacia en el trabajo y mayor predisposición a los errores. En este caso, no hay un tratamiento totalmente eficaz como en otras alteraciones del sueño. Entre otras opciones, se sugiere que haya una iluminación alta durante el trabajo nocturno y una disminución de ésta (mediante gafas adecuadas) por la mañana, al dejar el trabajo,

lo que favorece la inhibición nocturna de la melatonina. El uso de melatonina puede facilitar la resincronización, aunque los datos actuales no son muy concluyentes, lo que probablemente se deba a que el momento del día en el cual se administra la melatonina es crítico para observar sus efectos.

Una serie de alteraciones del sistema nervioso central cursan con disfunciones del reloj biológico y se correlacionan con alteraciones del ritmo (Fig. 5) [15]. Aunque en algunas circunstancias esas alteraciones son secundarias a lesiones cerebrales, se piensa que las propias alteraciones circadianas pueden contribuir a disfunciones del sistema nervioso central. Dichas alteraciones se han descrito en procesos neurodegenerativos como la epilepsia y la enfermedad de Alzheimer. En otros casos, como el autismo, existe un nivel bajo de melatonina debido al déficit en la HIOMT. La relación entre cronobiología y enfermedad se hace cada vez más patente y ya en 1995 la portada de la revista *Science* le dedicaba una pregunta: ‘*Can resetting hormonal rhythms treat illness?*’ [26]. La cuestión fundamental que subyace a esa pregunta es la necesidad de la sincronización interna entre todos los ritmos circadianos para una correcta función normal. Nosotros respondimos a esa pregunta al tratar con dosis altas de melatonina (120 mg/día) a una niña de 24 meses de edad con epilepsia mioclónica progresiva, que mostraba un reloj biológico con un retraso de fase de 4 horas (Fig. 6). Tras la melatonina conseguimos inducir un avance de fase de 4 horas, restaurar un electroencefalograma y un sueño/vigilia normales, y prevenir las convulsiones [27].

ANÁLOGOS SINTÉTICOS DE LA MELATONINA EN EL SUEÑO

Aunque la melatonina se utiliza desde hace tiempo para el tratamiento de las alteraciones del ritmo sueño/vigilia en pacientes, hay determinadas situaciones en las que se discute su eficacia.

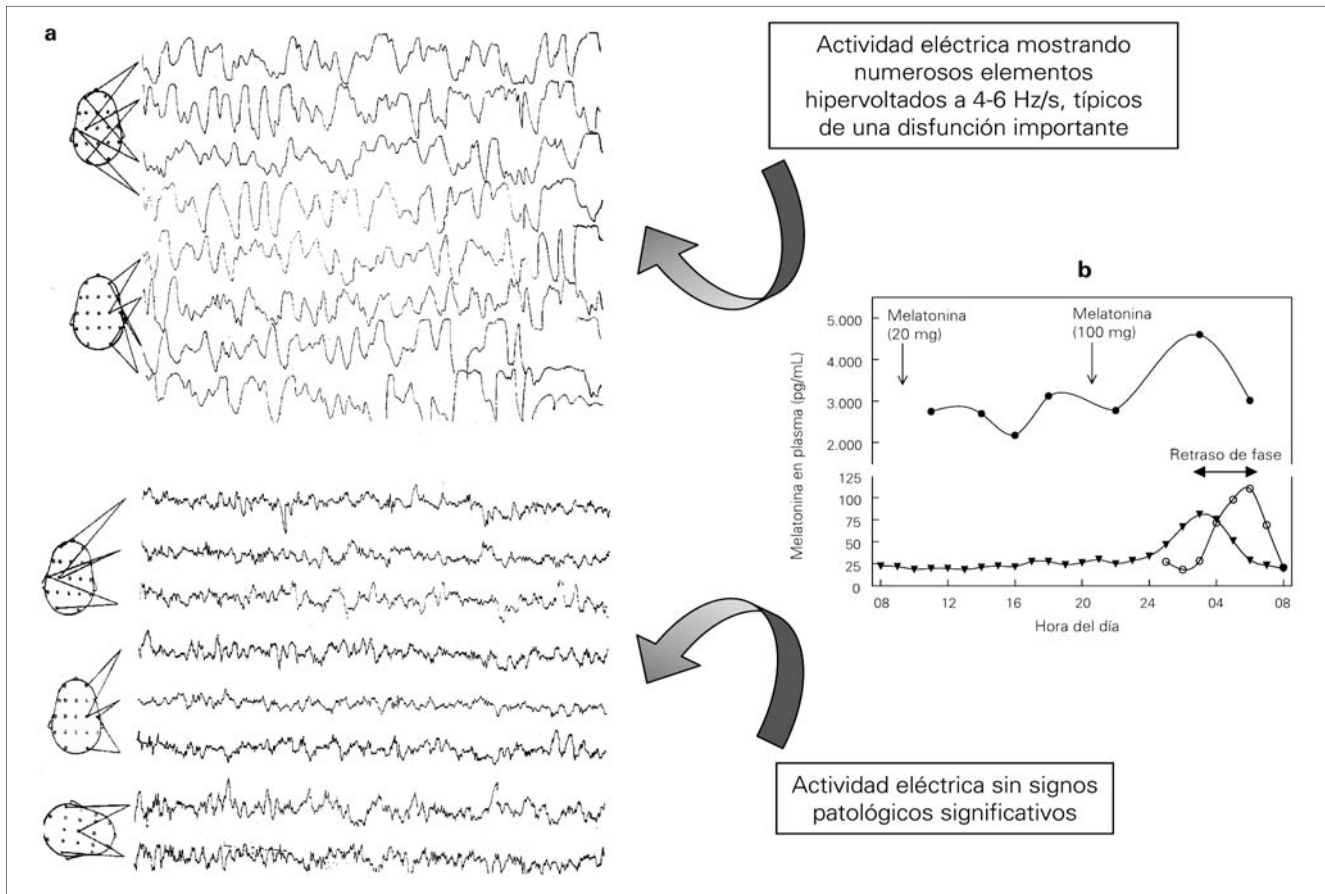


Figura 6. Efecto del tratamiento con melatonina en una niña con epilepsia mioclónica progresiva. Esta niña, de 24 meses de edad, en estado de coma, con 10-15 convulsiones tónico-clónicas diarias de 5-10 minutos de duración, y con un ritmo sueño/vigilia totalmente alterado, estaba desahuciada. El tratamiento con melatonina normalizó su electroencefalograma al mes de iniciado (a). La determinación de la fase de su reloj biológico indicó un retraso de unas 4 horas (b). Este retraso se corrigió con la administración de 100 mg/día de melatonina al final de la tarde. Para mantener la diferencia noche/día de los niveles de melatonina, se le administraron 20 mg de melatonina por la mañana. De esta forma se mantuvo el ritmo circadiano de melatonina, aunque en niveles farmacológicos (b). A partir del tratamiento con melatonina se restauró el ritmo endógeno, se restableció el ritmo sueño/vigilia, salió del coma e inició una evolución psicomotora y cognitiva adecuada.

Por un lado, sólo se disponía hasta hace poco de preparados de melatonina como suplementos nutricionales, lo que ha determinado que la falta de efecto en algunos ensayos clínicos se haya relacionado con la pureza del preparado. Con la disponibilidad en el mercado farmacéutico del Circadin[®], será necesario reevaluar dichos estudios. En segundo lugar, algunos metaanálisis indican que la melatonina exógena no resulta eficaz en el tratamiento de pacientes con alteraciones del sueño secundarias, mientras que otros metaanálisis sí han mostrado su alta eficacia [28-30]. Estos datos, junto con las propiedades soporíficas y cronobióticas de la melatonina, han dado lugar a un interés creciente para obtener compuestos sintéticos que mejoren dichas propiedades. Paralelamente, varios estudios han demostrado las propiedades ansiolíticas, anticonvulsiantes y antidepressivas de la melatonina [18], lo que a su vez ha llevado a la síntesis de otras moléculas con actividad antidepressiva y soporífica/cronobiótica. El perfil común de esos compuestos es que, aparentemente, actúan sobre los receptores de membrana de melatonina MT1 y MT2. No obstante, las dosis de esos fármacos requeridas para ejercer sus acciones son más altas que las necesarias para activar y saturar dichos receptores, lo que indica que otras vías de acción, probablemente los receptores nucleares de melatonina, se relacionan con esos efectos. Existen actualmente varios aná-

logos de la melatonina con interesantes propiedades en el campo del sueño y la depresión. A parte del Circadin[®], ya analizado, evaluaremos las propiedades de cinco de ellos: ramelteón, tasimelteón y agomelatina, además del LY 156735 y el PD6735, que todavía no se han comercializado (Fig. 7).

El primer análogo cronobiótico de la melatonina en aparecer en el mercado ha sido el ramelteón (TAK-375, Rozerem[®], Takeda Pharmaceutical Company, Japón), que es la (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno-[5,4-b]furano-8-il)etil]propionamida. Fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para el tratamiento del insomnio en 2005 [31]. Es un agonista más potente que la melatonina sobre sus receptores MT1 (seis veces más) y muestra una afinidad algo mayor por los MT2. Hasta el momento se han realizado tres ensayos clínicos (fases II y III) para identificar su eficacia. Los resultados indican que el ramelteón disminuye significativamente la latencia para el inicio del sueño en dosis entre 16-64 mg/día, en distintos tipos de insomnio, incluyendo el insomnio crónico primario y el insomnio crónico del anciano. Además, este fármaco aumenta la duración total del sueño. El ramelteón es un fármaco seguro y no ha mostrado fenómenos de adicción. La corta vida media del ramelteón y de su metabolito endógeno limitan la duración de su efecto. Su eficacia puede ser aparentemente mayor que la de la melatonina.

Sin embargo, estos datos son relativos porque las dosis de ramelteón usadas en los ensayos clínicos son bastantes mayores (hasta 64 mg/día) que las de melatonina (5 mg/día). Por otro lado, la necesidad de esas dosis altas de ramelteón, junto con su mayor afinidad por los receptores MT1 que la propia melatonina, sugieren que su mecanismo de acción va más allá de una activación de dichos receptores y sugiere un efecto genómico, probablemente mediado por los receptores nucleares tipo ROR de melatonina, regulando la expresión de genes reloj.

Un segundo agonista sintético de melatonina es el tasimelteón (VEC-162, Vanda Pharmaceuticals, Rockville, Estados Unidos). Su fórmula química es N-([(1R,2R)-2-(2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)ciclopropil]metil)propanamida. Recientemente se han publicado los resultados de dos ensayos multicéntricos (fases II y III) con este agonista de melatonina [32]. Se utilizaron dosis de 10-100 mg/día. Los resultados obtenidos indican que el tasimelteón reduce la latencia del sueño y aumenta su eficiencia, y reduce los episodios de vigilia durante el sueño. Además, la recuperación del sueño se acompañó de una recuperación de la duración del sueño REM. En general, los efectos del tasimelteón fueron muy similares a los del ramelteón y no presentó efectos secundarios importantes (disminuciones moderadas de hemoglobina y hematocrito, náuseas, dolores de cabeza). Un aspecto interesante de su uso es que induce un aumento dosisdependiente de los niveles endógenos de melatonina y un avance de fase del ritmo de melatonina de 1-3 horas en función de la dosis de tasimelteón. Este efecto de adelanto de fase es compartido con otros análogos de la melatonina. El estudio también sugiere que el tasimelteón resulta potencialmente útil para tratar las alteraciones asociadas al *jet-lag* y al trabajo a turnos, aunque aún no se han hecho estudios al respecto.

Otro análogo de la melatonina, con mayor potencia, es el LY 156735, desarrollado por Lilly. Presenta un mejor perfil farmacocinético, una biodisponibilidad de un orden de magnitud mayor y un área bajo la curva seis veces mayor que la melatonina tras su administración oral. Los estudios iniciales indican que en dosis de 0,5-5 mg facilita los cambios de fase del ritmo y, a diferencia de la melatonina, no induce descenso de la temperatura corporal [33]. No obstante, este compuesto no se ha desarrollado todavía.

Un nuevo análogo de la melatonina, el PD6735 (IMPAX Labs., Hayward, Estados Unidos) está actualmente en fase de desarrollo. Se trata del análogo 6-cloro-(R)-βmetil de la melatonina. Las características farmacocinéticas principales se basan en que el cloro reduce su metabolización hepática (la melatonina se metaboliza vía 6-hidroxilación), y el grupo βmetilo, su deacetilación (la melatonina se deacetila a 5-metoxitriptamina). Por tanto, aumenta su vida media en plasma hasta 1 hora. El PD6735 tiene alta afinidad por los receptores MT1 y MT2 y no exhibe afinidad por los receptores muscarínicos, adrenérgicos, histaminérgicos, dopaminérgicos ni gabérgicos, aunque presenta una afinidad baja por los receptores de benzodiazepinas y de serotonina. En dosis de 20-100 mg reduce la latencia del sueño, aunque no afecta a otros parámetros del sueño.

Un último fármaco de gran interés viene de la mano de un análogo de melatonina que aúna dos propiedades importantes: antidepresivo y cronobiótico. Actualmente existe en la farmaco-

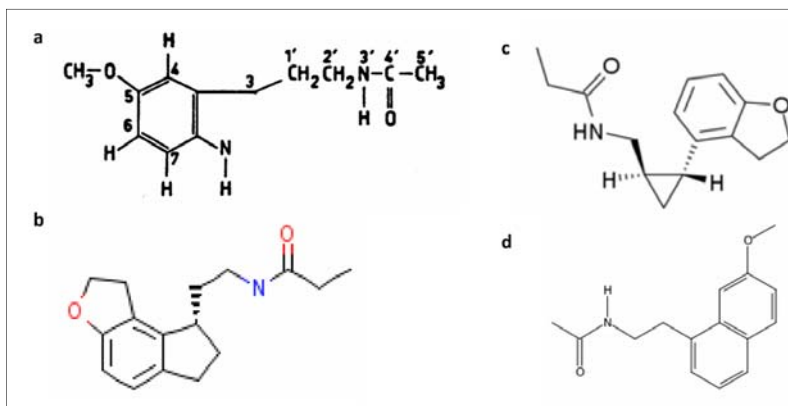


Figura 7. Estructura de la melatonina y de sus principales agonistas sintéticos: a) Melatonina (cronobiótico); b) Ramelteón (cronobiótico); c) Tasimelteón (cronobiótico); d) Agomelatina (cronobiótico y antidepresivo).

pea internacional una serie de moléculas (antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina, y bloqueadores serotoninérgicos) con importantes efectos antidepresivos. Sin embargo, muchos de ellos causan como efecto secundario una alteración del sueño. Los pacientes depresivos presentan dificultad para iniciar el sueño y para mantenerlo, y se despiertan pronto. Muestran también alteración en la distribución temporal del sueño REM. El tratamiento con antidepresivos afecta al sueño en estos pacientes y mientras que algunos antidepresivos pueden mejorar la calidad del sueño al mejorar los síntomas depresivos, los más recientes inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o noradrenalina causan insomnio, lo que obliga en muchos casos a una terapéutica concomitante con hipnóticos. En general, el tratamiento antidepresivo eleva los niveles de melatonina endógena, la cual podría contribuir al efecto antidepresivo. En cualquier caso, la administración de melatonina exógena (5-10 mg/día) aumenta la calidad del sueño, aunque no modifica sustancialmente el cuadro depresivo. En consecuencia, un fármaco ideal en esta situación será aquel con propiedades antidepresivas y a su vez cronobióticas para mantener intacto el ritmo sueño/vigilia. En este sentido, la agomelatina (Valdoxan[®], Servier, Francia) o N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida es un agonista de melatonina y un antagonista serotoninérgico con propiedades cronobióticas y antidepresivas muy interesantes [34]. Es un agonista de los receptores MT1 y MT2 de melatonina y un antagonista 5-HT_{2c}. Presenta una afinidad por los receptores MT1 y MT2 100 veces superior a la melatonina y no muestra una afinidad significativa por receptores muscarínicos, histaminérgicos, adrenérgicos o dopaminérgicos [35]. Presenta actividad cronobiótica debido a su afinidad por los receptores de melatonina MT1 y MT2 en los NSQ. A su vez, la inhibición de los receptores 5-HT_{2c} eleva los niveles de noradrenalina y dopamina en la corteza frontal, donde se piensa que contribuye a su acción antidepresiva. Los resultados de tres ensayos multicéntricos realizados en Europa y otros países indican que el tratamiento con agomelatina reduce eficazmente los síntomas en pacientes con depresión mayor [36]. La eficacia de la agomelatina en estos pacientes cobra mayor importancia debido a que suelen ser resistentes a los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. La dosis de agomelatina a partir de la cual se observan los efectos beneficiosos es de 25 mg/día, y cursa con muy pocos

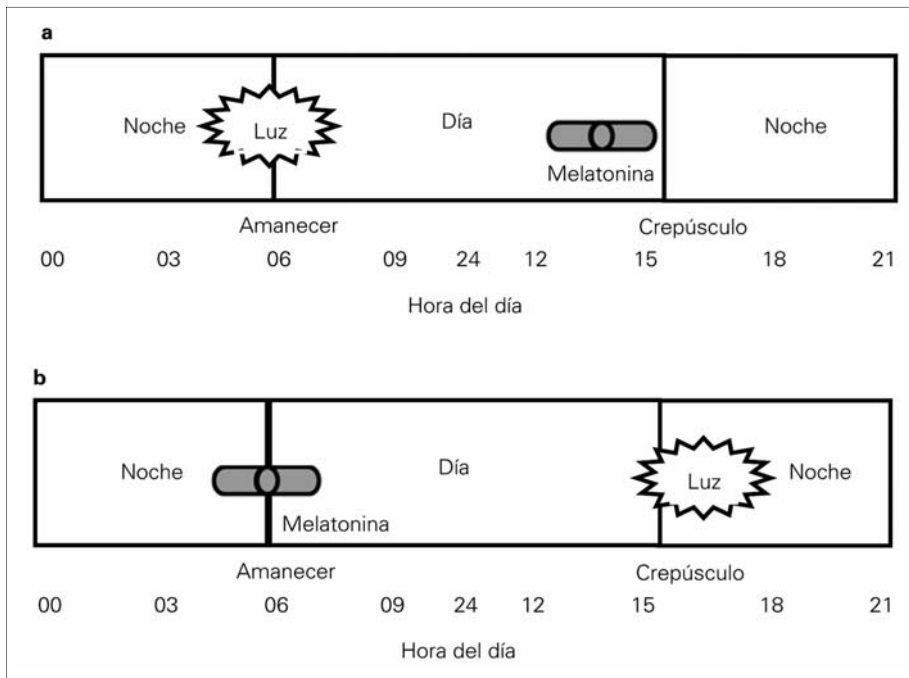


Figura 8. Esquema que representa los momentos del día en los cuales la administración de melatonina va a producir adelanto (a) o retraso (b) de fase del reloj biológico. Se indican también los momentos del día en los que una fototerapia con luz de elevada intensidad (10.000 lux) puede provocar efectos similares de adelanto y retraso de fase. Indudablemente, es más práctico y útil la administración de melatonina que la fototerapia, aunque en algunos casos pueden complementarse.

efectos adversos. Precisamente esta dosis alta indica que su mecanismo de acción implica no sólo a los receptores de melatonina MT1 y MT2, ya que ambos receptores están saturados a dosis mucho más bajas, sino que probablemente participan los receptores nucleares ROR de melatonina. Además de su efecto antidepresivo, la agomelatina normaliza el patrón del ritmo sueño/vigilia alterado en los pacientes depresivos, aumentando la duración del sueño de ondas lentas sin afectar al sueño REM. Todo ello habla a favor de un aumento de la calidad y continuidad del sueño. Con el uso de la polisomnografía se demostró que la agomelatina normaliza el sueño no REM en sujetos depresivos. En resumen, la agomelatina constituye un ejemplo de nuevos fármacos que aúnan de forma altamente eficaz las propiedades antidepresivas con las cronobiológicas.

CONCLUSIONES

Diversos tipos de insomnio, sobre todo aquellos relacionados con alteraciones primarias del ritmo o bien secundarios a otros estados como *jet-lag*, patologías cerebrales y trabajo a turnos, dependen de una desregulación del reloj biológico, induciendo alteraciones de fase que reflejan una desincronización interna, y se manifiestan, entre otros síntomas, con una alteración del ritmo sueño/vigilia. El reloj biológico es responsable de la adaptación del organismo al fotoperíodo a través de la regulación circadiana de la producción de melatonina. Esta hormona, a su vez, actúa como un sincronizador interno de los ritmos biológicos, entre los que destaca el ritmo sueño/vigilia. La melatonina se ha mostrado muy útil en el tratamiento de la mayoría de estos tipos de insomnio, lo que ha llevado a la autorización de la melatonina por la EMEA para este tipo de terapias. Como la melatonina corrige la alteración de fase del reloj biológico, su administración debe realizarse a determinadas horas del día, en las cuales

va a inducir un adelanto o un retraso de fase, según convenga (Fig. 8). Por ello, la falta de efecto de la melatonina se asocia la mayoría de las veces a una inadecuada administración. Paralelamente, la industria farmacéutica ha desarrollado una serie de análogos sintéticos de melatonina que presentan una elevada eficacia frente a los tipos de insomnio de origen circadiano. La melatonina y estos análogos también son útiles para corregir alteraciones del sueño secundarias a diversas patologías cerebrales. La combinación de efectos cronobióticos con antidepresivos ha originado una serie de fármacos de elevada utilidad en estados de depresión mayor asociados a alteraciones del sueño. Podemos decir que estamos ante una nueva era en la que la diversidad de fármacos análogos a la melatonina permite disponer de un cada vez más amplio abanico de fármacos cronobióticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* 1958; 80: 2587.
- Axelrod J, Wurtman RJ, Winget CM. Melatonin synthesis in the hen pineal gland and its control by light. *Nature* 1964; 201: 1134.
- Jaldo-Alba F, Muñoz-Hoyos A, Molina-Carballo A, Molina-Font JA, Acuña-Castroviejo D. Light deprivation increases plasma levels of melatonin during the first 72 h of life in human infants. In Fanaroff AA, Klaus MH, eds. *Year book of neonatal and perinatal medicine*. New York: Mosby; 1995. p. 193-4.
- Reiter RJ. The aging pineal gland and its physiological consequences. *Bioessays* 1992; 14: 169-75.
- Reiter RJ. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia* 1993; 49: 654-64.
- Reiter RJ. Melatonin: the chemical expression of darkness. *Mol Cell Endocrinol* 1991; 79: 153-8.
- Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev* 1991; 12: 151-80.
- Yeleswaram K, McLaughlin LG, Knipe JO, Schabdach D. Pharmacokinetics and oral bioavailability of exogenous melatonin in preclinical animal models and clinical implications. *J Pineal Res* 1997; 22: 45-51.
- Arendt J, Borbely AA, Franey C, Wright J. The effect of chronic, small doses of melatonin given in the late afternoon on fatigue in man: a preliminary study. *Neurosci Lett* 1984; 45: 317-21.
- Bjorvatn B, Pallesen S. A practical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2009; 13: 47-60.
- Dijk DJ, Czeisler CA. Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neurosci Lett* 1994; 166: 63-8.
- Lavie P. Ultrashort sleep-waking schedule III. 'Gates' and 'forbidden zones' for sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986; 63: 414-25.
- Cacochen C, Wyatt JK, Czeisler CA, Dijk DJ. Separation of circadian and wake duration-dependent modulation of EEG activation during wakefulness. *Neuroscience* 2002; 114: 1047-60.
- Moore RY. Organization and function of a central nervous system circadian oscillator: the suprachiasmatic hypothalamic nucleus. *Fed Proc* 1983; 42: 2783-9.

15. Barnard AR, Nolan PM. When clocks go bad: neurobehavioural consequences of disrupted circadian timing. *PLoS Genet* 2008; 4: e1000040.
16. Hazlerigg DG, Johnston JD, Fustin JM. The molecular basis to the circadian effects of melatonin. In Pandi-Perumal SR, Cardinali DP, eds. *Melatonin: from molecules to therapy*. New York: Nova Biomedical Books; 2008. p. 196-206.
17. Dubocovich ML. Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Med* 2008; 8: 34-42.
18. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Macías M, Muñoz-Hoyos A, Molina-Carballo A, Arauzo M, et al. Cell protective role of melatonin in brain. *J Pineal Res* 1995; 19: 57-63.
19. Del Cid-Pellitero E, Garzón M. El sistema de neurotransmisión hipocretinérgico/orexinérgico en la regulación de los estados de vigilia y sueño. *Rev Neurol* 2007; 45: 482-90.
20. Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, Deng MH. Effects of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 1824-8.
21. American Academy of Sleep Medicine. *The international classification of sleep disorders diagnostic and coding manual*. Westchester: AASM; 2005.
22. Arendt J, Skene DJ, Middleton B, Lockley SW, Deacon S. Efficacy of melatonin treatment in jet lag, shiftwork, and blindness. *J Biol Rhythms* 1997; 12: 604-17.
23. Lewy AJ, Sack RL. Exogenous melatonin's phase-shifting effect on the endogenous melatonin profile in sighted humans: a brief review and critique of the literature. *J Biol Rhythms* 1997; 12: 588-94.
24. Zhdanova IV, Wurtman RJ. Efficacy of melatonin as a sleep-promoting agent. *J Biol Rhythms* 1997; 12: 644-50.
25. Caminero-Rodríguez AB, Pareja JA. Bases anatómicas y neuroquímicas que explican la frecuente asociación de las cefaleas con el sueño: el paradigma de la cefalea hipóica. *Rev Neurol* 2008; 47: 314-20.
26. Roush W. Can 'resetting' hormonal rhythms treat illness? *Science* 1995; 269: 1220-1.
27. Molina-Carballo A, Muñoz-Hoyos A, Reiter RJ, Sánchez-Forte M, Moreno-Madrid F, Rufo-Campos M, et al. Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant therapy in a child with severe myoclonic experience: two years' experience. *J Pineal Res* 1997; 23: 97-105.
28. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ* 2006; 332: 385-93.
29. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD001520.
30. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2005; 20: 1151-8.
31. Sateia MJ, Kirby-Long P, Taylor JL. Efficacy and clinical safety of ramelteon: an evidence-based review. *Sleep Med Rev* 2008; 12: 319-32.
32. Rajaratnam SM, Polymeropoulos MH, Fisher DM, Roth T, Scott C, Birznies G, et al. Melatonin agonist tasimelteon (VEC-162) for transient insomnia after sleep-time shift: two randomised controlled multicentre trials. *Lancet* 2008; doi:10.1016/S0140-6736(08)61812-7.
33. Turek FW, Gillette MU. Melatonin, sleep, and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists. *Sleep Med* 2004; 5: 523-32.
34. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Poeggeler B, Hardeland R, et al. The effect of melatonergic and non-melatonergic antidepressants on sleep: weighing the alternatives. *World J Biol Psychiatry* 2008; doi:10.1080/15622970701625600.
35. Rouillon F. Efficacy and tolerance profile of agomelatine and practical use in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 31-5.
36. Loo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT_{2C} antagonist, in the treatment of major depressive disorder. A placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 239-47.

MELATONIN, SYNTHETIC ANALOGS, AND THE SLEEP/WAKE RHYTHM

Summary. Introduction. *Melatonin, a widespread hormone in the animal kingdom, is produced by several organs and tissues besides the pineal gland. Whilst extrapineal melatonin behaves as a cytoprotective molecule, the pineal produces the hormone in a rhythmic manner. The discovery of melatonin in 1958, and the characterization of its synthesis somewhat later, led to the description of its photoperiodic regulation and its relationship with the biological rhythms such as the sleep/wake rhythm.* Development. *The suprachiasmatic nuclei are the anatomical seat of the biological clock, represented by the clock genes, which code for the period and frequency of the rhythms. The photoperiod synchronizes the activity of the suprachiasmatic biological clock, which in turn induces the melatonin's rhythm. The rhythm of melatonin, peaking at 2-3 am, acts as an endogenous synchronizer that translates the environmental photoperiodic signal in chemical information for the cells. The sleep/wake cycle is a typical biological rhythm synchronized by melatonin, and the sleep/wake cycle alterations of chronobiological origin, are very sensitive to melatonin treatment. Taking advantage of the chronobiotic and antidepressive properties of melatonin, a series of synthetic analogs of this hormone, with high interest in insomnia, are now available.* Conclusions. *Melatonin is a highly effective chronobiotic in the treatment of chronobiological alterations of the sleep/wake cycle. From a pharmacokinetic point of view, the synthetic drugs derived from melatonin are interesting tools in the therapy of these alterations.* [REV NEUROL 2009; 48: 245-54]

Key words. *Biological clock. Chronobiotic analogs. Circadian rhythm. Melatonin. Sleep/wake rhythm. Sleeplessness.*