

Melatonina y motilidad digestiva

MARÍA JOSÉ POZO Y PEDRO J. CAMELLO

Departamento de Fisiología. Escuela Universitaria de Enfermería y Terapia Ocupacional. Universidad de Extremadura. Cáceres. España.

La melatonina es una hormona producida y secretada por la glándula pineal que sigue un ritmo circadiano con valores plasmáticos máximos durante la oscuridad y mínimos durante el día¹. Sus picos de secreción nocturna disminuyen drásticamente a partir de la pubertad, y son casi inexistentes en ancianos (fig. 1). Su función principal es la sincronización de

funciones circadianas con el fotoperíodo medioambiental (p. ej., ciclo sueño/vigilia)¹, aunque debido a sus propiedades antioxidantes e inmunomoduladoras tiene un potencial terapéutico elevado en el envejecimiento, procesos inflamatorios, neurodegenerativos y neoplásicos^{2,3}.

El tracto digestivo es una fuente rica de melatonina extrapineal y se ha estimado que la cantidad de melatonina, normalizada por gramo de tejido, es 400 veces superior a la existente en la glándula pineal⁴. La melatonina digestiva se sintetiza en las células enterocromafines de la mucosa intestinal a partir de su precursor de serotonina⁵ y, tras liberarse, ejerce funciones endocrinas, paracrinas y autocrinas en este tejido (fig. 2). Así, modula la regeneración y la función del epitelio, refuerza el sistema inmunológico y modula la función del plexo nervioso y músculo liso gastrointestinal⁶, por lo que su administración exógena puede tener gran relevancia clínica en las enfermedades digestivas.

Puntos clave

- La melatonina es una hormona de origen pineal cuya función principal es la sincronización de ritmos biológicos, pero que destaca también por sus propiedades antioxidantes e inmunomoduladoras.
- El tracto digestivo es la mayor fuente de melatonina extrapineal, y los niveles de hormona son particularmente altos en los tejidos gastrointestinales, donde ejerce funciones endocrinas, paracrinas y autocrinas.
- El tratamiento con la hormona tiene efectos beneficiosos en los cambios funcionales y enfermedades asociadas al envejecimiento. En animales de experimentación, la melatonina recupera la funcionalidad del plexo nervioso y la contractilidad de las células musculares de la vesícula biliar envejecida.
- El tratamiento con melatonina en animales de experimentación modula el vaciamiento gástrico y es efectivo en la prevención de la aparición de úlceras gástricas y en la curación de úlceras ya existentes, efectos que están relacionados con sus propiedades antioxidantes.
- En animales de experimentación, la melatonina restaura el patrón contráctil del intestino inflamado y mejora los índices de inflamación tisular, efectos mediados por una reducción en la expresión de la óxido nítrico sintasa y de la ciclooxygenasa de tipo II.
- Ensayos clínicos en humanos apuntan al papel beneficioso de la melatonina en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

Envejecimiento, motilidad digestiva y melatonina

El envejecimiento celular es un proceso multifactorial, y hay teorías que relacionan la disminución de los valores plasmáticos de melatonina durante la vida no sólo con el envejecimiento⁷, sino con la incidencia y la gravedad de algunas enfermedades asociadas con él^{1,8}. En concreto, serían las propiedades inmunomoduladoras y antioxidantes de la hormona la causa de sus efectos beneficiosos en este proceso. Se ha establecido firmemente que el envejecimiento está relacionado con un incremento en la prevalencia de disfunciones de la motilidad digestiva⁹ como consecuencia de la neurodegeneración del sistema nervioso entérico¹⁰, así como cambios en las señales intracelulares que causan la contracción de las células musculares lisas de la pared del tracto digestivo¹¹. Sin embargo, en la actualidad hay pocos datos experimentales disponibles sobre los efectos de la melatonina en el envejecimiento del tracto digestivo.

En la vesícula biliar del cobaya, el tratamiento con melatonina, que imita el patrón circadiano de la liberación de la hormona, recupera la funcionalidad de las neuronas nitrérgicas perdida en los animales envejecidos y disminuye la sensibilidad exacerbada que el envejecimiento produce en las neuronas inhibitorias sensitivas¹². Además, la melatonina incre-

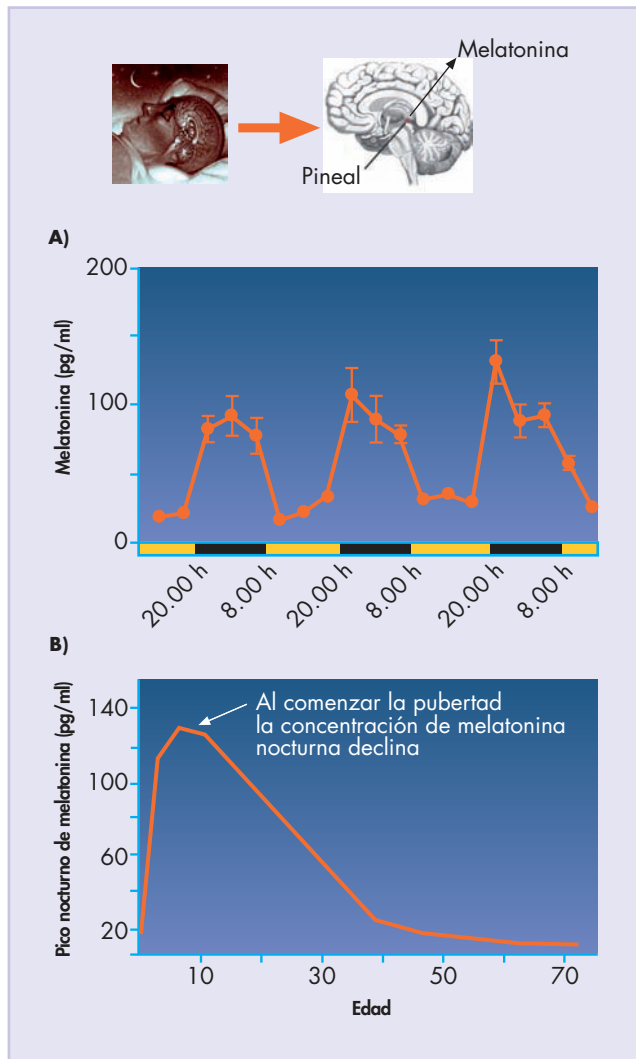


Figura 1. La melatonina se produce en la glándula pineal a partir de su precursor serotonina durante el período de oscuridad. A. Valores de melatonina plasmática durante varios días en los que se muestran las variaciones circadianas y el pico nocturno de melatonina. B. Concentración de melatonina máxima en el pico nocturno de secreción durante la vida. Nótese que la secreción de la hormona comienza a decrecer tras la pubertad y estos valores son muy bajos en los ancianos.

menta la actividad contráctil de las células del músculo liso de la vesícula biliar envejecida, efecto independiente de cambios en la homeostasis del ión calcio y relacionado con la contracción mediada por proteína cinasa C y Rho cinasas¹³ y el aumento en la cantidad de filamentos finos de actina, reducidos en la senectud¹⁴.

Vaciamiento gástrico, úlceras gástricas y melatonina

La melatonina afecta al peristaltismo digestivo y, por consiguiente, al tiempo de tránsito del bolo alimentario¹⁵, como consecuencia, en parte, de la inhibición que ejerce en el va-

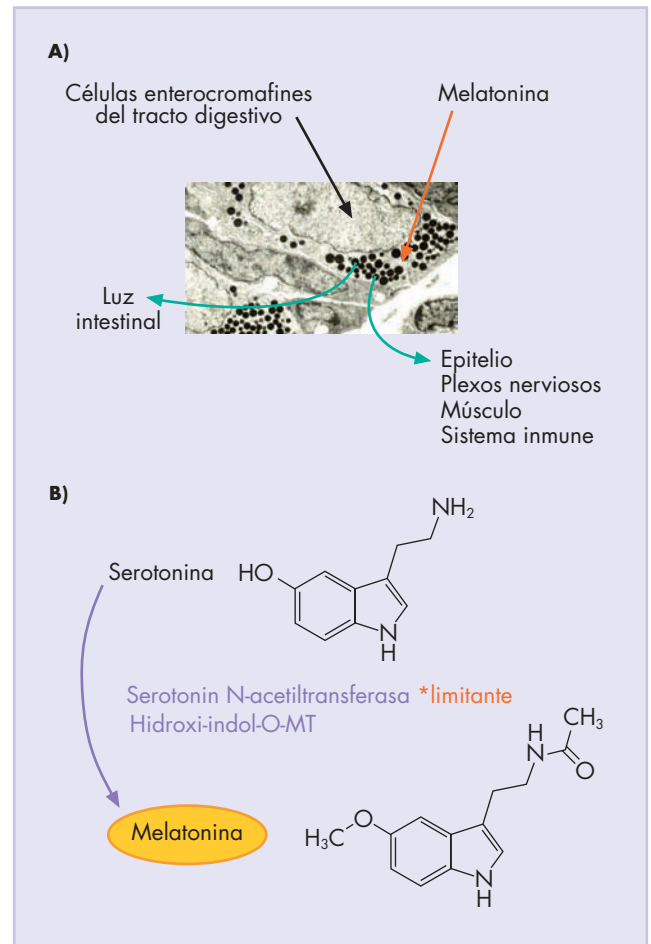


Figura 2. A. Células enterocromafines de la mucosa digestiva en la que se muestran gránulos de melatonina. Imagen obtenida mediante técnicas de inmunohistoquímica y microscopía electrónica de transmisión. La melatonina sintetizada pasa a la luz intestinal y a células adyacentes de la pared digestiva para ejercer acciones endocrinas, paracrinas y autocrinas. B. Enzimas implicadas en la síntesis de la melatonina a partir de la serotonina. Estas enzimas se encuentran presentes en las células enterocromafines.

ciamiento gástrico mediada por estimulación de neuronas simpáticas, liberación de colecistocinina y estimulación de receptores 5HT₃ serotoninérgicos¹⁶. Además, la liberación de melatonina, en respuesta a la presencia de lípidos en el íleon, tiene influencias moduladoras que disminuyen la inhibición que el reflejo ileogástrico ejerce en el vaciamiento¹⁷, y de este modo favorece la ingesta de nutrientes. En el caso de los ancianos, la menor liberación de melatonina en íleon liberaría el reflejo ileogástrico y provocaría una disminución de la ingesta de alimento asociada al retraso en el vaciamiento gástrico.

Además de estas acciones, es de gran potencial terapéutico su efecto en la prevención de la aparición de úlceras gástricas y en la curación de úlceras ya existentes. La administración previa de melatonina a animales que luego se sometían a diferentes modelos experimentales de lesiones gástricas (mediante estrés por frío y restricción de movimiento, isquemia y reperusión o por inyecciones de indometacina, aspirina y piroxican, entre otros¹⁸⁻²⁰) redujo significativamente la apari-

ción de úlceras gástricas en estos animales con una eficacia superior al tratamiento con ranitidina, vitamina C o glutatión¹⁸, y sus efectos preventivos se asociaron a la reducción de la formación del radical $\cdot\text{OH}$ ²¹. Por otro lado, los efectos curativos de la melatonina en las úlceras se deben al incremento de la microcirculación en los márgenes de las úlceras asociado al aumento en la liberación de óxido nítrico desde el endotelio vascular y la mucosa gástrica, a la estimulación de aferentes nerviosas liberadoras de péptido relacionado con el gen de la calcitonina CGRP, y al incremento en la concentración plasmática de gastrina y colecistocinina²²⁻²⁵.

Intestino y melatonina

La melatonina tiene efectos en la contractilidad intestinal tanto en condiciones fisiológicas como en estados patológicos. Así, actúa como un modulador de las acciones de la acetilcolina en receptores nicotínicos en la zona del plexo submucoso en íleon de cobaya, y probablemente afecta a los efectos de este neurotransmisor en la mucosa intestinal²⁶. Además, el tratamiento con melatonina restablece la actividad contráctil del íleon de rata sometido a daño por isquemia-reperusión, aumenta los valores del antioxidante endógeno por excelencia, glutatión reducido, y disminuye los valores de malondialdehído, indicador de daño tisular por peroxidación lipídica²⁷. En modelos de colitis experimental inducida por instilación de ácido trinitrobenzeno sulfónico o ácido acético, el tratamiento con melatonina redujo el daño macroscópico de la mucosa y los índices de daño tisular por inflamación, todo ello asociado a una reducción en la expresión de las enzimas óxido nítrico sintasa y ciclooxigenasa de tipo II junto con una disminución de los valores del factor de necrosis tumoral alfa y una inhibición del factor nuclear kappa B²⁸⁻³⁰. En ensayos clínicos con humanos, la melatonina mejoró los síntomas de la enfermedad inflamatoria intestinal, y sus efectos terapéuticos fueron independientes de su acción en el patrón de sueño, o los perfiles psicológicos^{31,32}.

Conclusión

Los resultados descritos en este artículo, sobre los efectos de la melatonina en el restablecimiento del patrón motor del tracto digestivo en diferentes situaciones fisiológicas y patológicas, son muy prometedores, lo que junto a sus efectos beneficiosos en enfermedades como enfermedad de Alzheimer, Parkinson y cáncer, elevan la relevancia clínica de la melatonina, favorecido además por el bajo coste de la hormona. Sin embargo, el hecho de que la composición de los preparados con melatonina no esté controlada por la Food and Drug Administration conduce a que la dosificación e impurezas de las preparaciones comerciales sean muy variables, y algunas de estas impurezas (p. ej., L-triptófano) se han asociado con la aparición de enfermedades, como el síndrome de eosinofilia-mialgia. Además, son necesarios estudios controlados en humanos en los que se establezcan las pautas terapéuticas de la melatonina y se descarte la aparición de efectos secundarios por su consumo a largo plazo.

Bibliografía



- Importante
- Muy importante
- Ensayo clínico controlado

1. Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev*. 1991;12:151-80.
2. Reiter RJ, Tan DX, Allegra M. Melatonin: reducing molecular pathology and dysfunction due to free radicals and associated reactants. *Neuro Endocrinol Lett*. 2002;23:3-8.
3. Karasek M. Melatonin, human aging, and age-related diseases. *Exp Gerontol*. 2004;39:1723-9.
4. Huether G. The contribution of extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin levels in higher vertebrates. *Experientia*. 1993;49:665-70.
5. Bubenik GA, Brown GM, Grota LJ. Immunohistological localization of melatonin in the rat digestive system. *Experientia*. 1977;33:662-3.
6. ●● Bubenik GA. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig Dis Sci*. 2002;47:2336-48.
7. Armstrong SM, Redman JR. Melatonin: a chronobiotic with anti-aging properties? *Med Hypotheses*. 1991;34:300-9.
8. Karasek M, Reiter RJ. Melatonin and aging. *Neuro Endocrinol Lett*. 2002;23:14-6.
9. Camilleri M, Lee JS, Viramontes B, Bharucha AE, Tangalos EG. Insights into the pathophysiology and mechanisms of constipation, irritable bowel syndrome, and diverticulosis in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:1142-50.
10. Wade PR, Cowen T. Neurodegeneration: a key factor in the ageing gut. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16:19-23.
11. Bitar KN. Aging and neural control of the GI tract: V. Aging and gastrointestinal smooth muscle: from signal transduction to contractile proteins. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;284:G1-7.
12. Gómez-Pinilla PJ, Camello-Almaraz C, Moreno R, Camello PJ, Pozo MJ. Cambios funcionales en el plexo nervioso de la vesícula biliar asociados al envejecimiento: efectos de la melatonina. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006;98:80.
13. Camello-Almaraz C, Macías B, Gómez-Pinilla PJ, Moreno R, Camello PJ, Pozo MJ. Cambios en la respuesta miogénica del músculo de la vesícula biliar asociados al envejecimiento. Papel de la melatonina. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006;98:80.
14. Gómez-Pinilla PJ, Moreno R, Camello PJ, Pozo MJ. Age-related changes in gallbladder innervation and smooth muscle reactivity of female guinea pigs. *Gastroenterology*. 2005;128:A41.
15. Bubenik GA, Dhanvantari S. Influence of serotonin and melatonin on some parameters of gastrointestinal activity. *J Pineal Res*. 1989;7:333-44.
16. Kasimay O, Cakir B, Devseren E, Yegen BC. Exogenous melatonin delays gastric emptying rate in rats: role of CCK2 and 5-HT3 receptors. *J Physiol Pharmacol*. 2005;56:543-53.
17. Martín MT, Azpiroz F, Malagelada JR. Melatonin as a modulator of the ileal brake mechanism. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40:559-63.
18. Bandyopadhyay D, Bandyopadhyay A, Das PK, Reiter RJ. Melatonin protects against gastric ulceration and increases the efficacy of ranitidine and omeprazole in reducing gastric damage. *J Pineal Res*. 2002;33:1-7.
19. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Pajdo R, Bielanski W, Brzozowska I, et al. The role of melatonin and L-tryptophan in prevention of acute gastric lesions induced by stress, ethanol, ischemia, and aspirin. *J Pineal Res*. 1997;23:79-89.
20. Bandyopadhyay D, Ghosh G, Bandyopadhyay A, Reiter RJ. Melatonin protects against piroxicam-induced gastric ulceration. *J Pineal Res*. 2004;36:195-203.
21. Bandyopadhyay D, Biswas K, Bhattacharyya M, Reiter RJ, Banerjee RK. Gastric toxicity and mucosal ulceration induced by oxygen-derived reactive species: protection by melatonin. *Curr Mol Med*. 2001;1:501-13.
22. Brzozowska I, Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ, Kwicien S, Pajdo R, et al. Role of prostaglandins, nitric oxide, sensory nerves and gastrin in acceleration of ulcer healing by melatonin and its precursor, L-tryptophan. *J Pineal Res*. 2002;32:149-62.
23. Brzozowski T, Konturek PC, Zwirska-Korczala K, Konturek SJ, Brzozowska I, Drozdowicz D, et al. Importance of the pineal gland, endogenous prostaglandins and sensory nerves in the gastroprotective actions of central and peripheral melatonin against stress-induced damage. *J Pineal Res*. 2005;39:375-85.
24. ●● Jaworek J, Brzozowski T, Konturek SJ. Melatonin as an organoprotector in the stomach and the pancreas. *J Pineal Res*. 2005;38:73-83.
25. ● Reiter RJ, Tan DX, Mayo JC, Sainz RM, León J, Bandyopadhyay D. Neurally-mediated and neurally-independent beneficial actions of melatonin in the gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol*. 2003;54 Suppl 4:113-25.
26. Barajas-López C, Peres AL, Espinosa-Luna R, Reyes-Vázquez C, Prieto-Gómez B. Melatonin modulates cholinergic transmission by blocking nicotinic channels in the guinea-pig submucous plexus. *Eur J Pharmacol*. 1996;312:319-25.
27. Ozacmak VH, Sayan H, Arslan SO, Altaner S, Aktas RG. Protective effect of melatonin on contractile activity and oxidative injury induced by ischemia and reperfusion of rat ileum. *Life Sci*. 2005;76:1575-88.
28. Dong WG, Mei Q, Yu JP, Xu JM, Xiang L, Xu Y. Effects of melatonin on the expression of iNOS and COX-2 in rat models of colitis. *World J Gastroenterol*. 2003;9:1307-11.

29. Marquez E, Sanchez-Fidalgo S, Calvo JR, La de Lastra CA, Motilva V. Acutely administered melatonin is beneficial while chronic melatonin treatment aggravates the evolution of TNBS-induced colitis. *J Pineal Res.* 2006;40:48-55.
30. ● Li JH, Yu JP, Yu HG, Xu XM, Yu LL, Liu J, et al. Melatonin reduces inflammatory injury through inhibiting NF-kappaB activation in rats with colitis. *Mediators Inflamm.* 2005;2005:185-93.

31. ● Lu WZ, Gwee KA, Mochhalla S, Ho KY. Melatonin improves bowel symptoms in female patients with irritable bowel syndrome: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:927-34.
32. Song GH, Leng PH, Gwee KA, Mochhalla SM, Ho KY. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut.* 2005;54:1402-7.

Bibliografía recomendada

Bubenik GA. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig Dis Sci.* 2002;47:2336-48.

Esta revisión analiza el papel del tracto digestivo como fuente de melatonina extrapineal y la regulación de esta secreción, las funciones fisiológicas que la melatonina tiene en el sistema digestivo, así como la relevancia de la hormona en el tratamiento de enfermedades digestivas.

Jaworek J, Brzozowski T, Konturek SJ. Melatonin as an organoprotector in the stomach and the pancreas. *J Pineal Res.* 2005;38:73-83.

Este artículo revisa la bibliografía existente sobre las acciones de la melatonina en la secreción gástrica y pancreática, y en el mantenimiento de la integridad de ambos tejidos. En particular se describen los mecanismos por los que la melatonina ejerce las acciones protectoras y/o curativas y que están relacionados con sus propiedades antioxidantes o con la estimulación de receptores específicos para la hormona en el tracto digestivo.

Li JH, Yu JP, Yu HG, Xu XM, Yu LL, Liu J, et al. Melatonin reduces inflammatory injury through inhibiting NF-kappaB activation in rats with colitis. *Mediators Inflamm.* 2005;2005:185-93.

Este estudio analiza el papel de la melatonina en la inflamación intestinal y encuentra que la hormona reduce el daño inflamatorio del colon mediante una reducción en la expresión de moléculas proinflamatorias del tipo de TNF- α e ICAM-1 como consecuencia de la inhibición del factor nuclear NF- κ B.

Lu WZ, Gwee KA, Mochhalla S, Ho KY. Melatonin improves bowel symptoms in female patients with irritable bowel syndrome: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:927-34.

En este estudio, 17 mujeres con síndrome de intestino irritable se sometieron a un tratamiento con melatonina (3 mg/noche) durante 8 semanas, y posteriormente se evaluaron los síntomas gastrointestinales, el estado de ansiedad/depresión y los trastornos del sueño mediante cuestionarios específicos. El tratamiento con melatonina mejoró los síntomas relacionados con el síndrome del intestino irritable, sin que se apreciaran efectos en la ansiedad/depresión o trastornos del sueño.