



## Efectos de la melatonina exógena en el sueño y parámetros del ritmo circadiano en el Trastorno Bipolar comórbido con Síndrome de la Fase de Sueño Retrasada: un estudio de actigrafía

### Introducción

Es conocido que el trastorno bipolar (TB) presenta alteraciones en los ritmos circadianos biológicos, incluyendo alteraciones en la expresión de genes del reloj, patrones sueño-vigilia y perfiles de melatonina y cortisol tanto en episodios de manía y depresión como durante la eutimia; estas anomalías pueden evaluarse mediante métodos de medición objetivos como la actigrafía, la cual nos permite valorar la actividad tanto en vigilia como en el sueño, siendo útil para evaluar las alteraciones del ciclo sueño-vigilia.

Las anomalías en los marcadores del ritmo circadiano parecen depender del estado anímico, con una tendencia a adelantarse durante la manía y retrasarse durante los episodios depresivos. Sin embargo, incluso durante la remisión, los pacientes con TB exhiben diferencias en los marcadores del ritmo circadiano en comparación con controles sanos en relación con niveles alterados y ritmicidad de la melatonina endógena y patrones alterados de actividad y descanso medidos por actigrafía. Los pacientes con TB también tienen una alta prevalencia de trastornos del ritmo sueño-vigilia, especialmente el Trastorno del Ritmo Sueño-Vigilia Retrasado (DSWPD por sus siglas en inglés) y tienen más probabilidades de clasificarse como cronotipo vespertino en comparación con controles sanos.

El DSWPD es un trastorno del ritmo circadiano que afecta la sincronización del sueño con el ciclo natural de luz y oscuridad. Los criterios diagnósticos para DSWPD, según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición (DSM-5), incluyen:

1. La dificultad persistente para conciliar el sueño y despertarse a la hora deseada a fin de mantener una rutina diaria adecuada, lo que resulta en un patrón de sueño desplazado hacia horas más tardías,
2. la incapacidad para ajustarse a un horario de sueño socialmente convencional, que resulta en una falta crónica de sueño adecuado,
3. la dificultad para conciliar el sueño y despertarse a la hora deseada debe persistir durante al menos tres meses.
4. la presencia de malestar significativo o deterioro en el funcionamiento social, académico y ocupacional u en otras áreas importantes de la vida debido a la incapacidad para cumplir con los horarios de sueño convencionales.

5. que no se explica mejor con otro trastorno del sueño como insomnio o trastorno del sueño por turnos de trabajo.

A su vez, el cronotipo vespertino se caracteriza por su preferencia en seguir un horario de sueño-vigilia retrasado. En el TB, el cronotipo vespertino se considera una "característica de rasgo" de la enfermedad y está asociado con más episodios depresivos y maníacos, ciclado rápido, ansiedad comórbida, síntomas de estrés postraumático, trastornos por uso de sustancias y mayor número de intentos de suicidio previos.

Dadas las comorbilidades severas y altamente prevalentes asociadas con este cronotipo, es importante explorar tratamientos específicos dirigidos a pacientes con TB que presentan preferencia vespertina y/o horarios de sueño-vigilia retrasados. A pesar de la creencia generalizada de que el cronotipo tiene la característica de no poder modificarse, estudios prometedores han enseñado intervenciones exitosas para adelantar la preferencia circadiana en sujetos sanos mediante la manipulación de la exposición a la luz o mediante el uso de intervenciones conductuales sobre los ritmos circadianos.

Estudios en sujetos sanos muestran que, antes de iniciar con melatonina endógena en condiciones de luz tenue (DLMO), que es un marcador de la fase circadiana que representa el inicio de la liberación endógena de melatonina, la administración de exo-MEL induce un avance de fase. De acuerdo con la evidencia en pacientes con DSWPD, la magnitud del avance de fase se correlaciona con el momento de la administración de melatonina, siendo más efectiva la administración en las primeras horas del anochecer.

Los estudios existentes que evalúan el efecto de exo-MEL en el TB han reportado resultados contrastantes. Por ejemplo, un ensayo doble ciego, aleatorizado y cruzado realizado en cinco pacientes con TB de ciclado rápido no reportó efectos significativos de exo-MEL en el estado de ánimo o en los parámetros del sueño. En cambio, un estudio observacional realizado en once pacientes con TB en fase maníaca informó que exo-MEL incrementó la duración del sueño y disminuyó los síntomas maníacos.

### Metodología

Este estudio evaluó el efecto de la administración de melatonina, un potente cronobiótico, en este tipo de trastornos del sueño, así como en parámetros del ritmo circadiano, en pacientes que comparten diagnóstico de TB y DSWPD, haciendo uso de una monitorización actigráfica.

Mediante un diseño observacional se utilizaron 2 mg de melatonina que se administraron unas cuatro horas antes de la hora de inicio del sueño, la cual fue determinada mediante actigrafía; posteriormente se llevó a cabo un seguimiento a lo largo de 3 meses, que completaron 19 pacientes; se utilizaron cuestionarios como el Morningness-Eveningness Questionnaire, el Pittsburgh Sleep Quality Index y mediante el monitoreo actigráfico, y se evaluaron las diferencias entre las calificaciones obtenidas con estos cuestionarios. Las escalas mencionadas evalúan las preferencias cronotípicas de los participantes, los patrones y la calidad de sus sueños y sus alteraciones. El registro actigráfico se obtuvo mediante un dispositivo de mu-

ñeca que los participantes utilizaron durante una semana, evaluando parámetros como el tiempo total de sueño, el inicio de este y su eficiencia.

Los parámetros del sueño y circadianos en el inicio (T0) y después del tratamiento con exo-MEL (T1) se compararon utilizando la prueba de Wilcoxon pareada. En los 19 pacientes que completaron el tratamiento, la puntuación sobre el cronotipo aumentó entre T0 (mediana = 8.0 [RIC = 7.0, 11.0]) y T1 (mediana = 13.5 [RIC = 9.3, 15.0],  $p = .006$ ), el SOT se adelantó entre T0 (mediana = 00:55 [RIC = 00:25, 01:39]) y T1 (mediana = 00:09 [RIC = 23:41, 01:04],  $p = .039$ ), la eficiencia del sueño y el tiempo total de sueño aumentaron (T0: mediana = 84.4 [RIC = 81.3, 89.4]; T1: mediana = 90.3 [RIC = 85.5, 92.9],  $p = .01$ , y T0: mediana = 7.20 [RIC = 6.15, 8.15]; T1: mediana = 7.7 [RIC = 7.0, 9.3] horas,  $p = .04$ , respectivamente).

El índice de masa corporal (IMC) mostró una correlación negativa con el cambio en la eficiencia del sueño ( $\rho = -.62$ , valor de  $p = .01$ ), sugiriendo que un IMC más alto se asociaba con una eficacia reducida de exo-MEL para aumentarla. Además, las horas entre la administración de exo-MEL y el tiempo de inicio del sueño mostraron una correlación positiva ( $\rho = .56$ , valor de  $p = .01$ ), indicando que un intervalo de tiempo más amplio entre la administración de exo-MEL y el tiempo de inicio del sueño se asociaba con un mayor aumento en la eficacia del sueño. Otros posibles factores de confusión como la edad, el sexo, el consumo de alcohol y cigarrillos no influyeron en la magnitud de los cambios inducidos por exo-MEL. Se evaluaron variables clínicas que también podrían actuar como modificadores de efecto, como la duración de la enfermedad, el número de episodios depresivos, maníacos e hipomaniacos, así como el número de hospitalizaciones e intentos de suicidio. De manera interesante el número de episodios hipomaniacos se correlacionó con los cambios observados en el tiempo total de sueño ( $\rho = -.51$ , valor de  $p = .027$ ), indicando que un mayor número de episodios hipomaniacos resultaba en un cambio menor en el tiempo total de sueño después del tratamiento con exo-MEL.

### Conclusiones

Después del tratamiento, las calificaciones de las herramientas antes mencionadas aumentaron significativamente, lo que

indicó un cambio hacia la mayor funcionalidad matutina; por otro lado, el inicio del sueño se adelantó significativamente, presentándose una mejoría en su eficiencia y un aumento en su duración total. Por su parte, un IMC elevado se asoció con una disminución en la eficacia de la melatonina exógena en la eficiencia del sueño.

Estos resultados sugieren que la administración de melatonina exógena podría modificar el ritmo circadiano y provocar un avance en los patrones de sueño en pacientes con TB y DSWPD, pero se requieren más estudios para corroborar estos hallazgos, en donde se incluya un grupo control y aleatorización adecuada, así como un mayor número de participantes, controlando además variables como otros psicofármacos utilizados concomitantemente, por mencionar algunos ejemplos. Investigaciones previas habían mostrado resultados contradictorios que podrían atribuirse a diferencias con relación a la dosis de melatonina utilizada o al horario de administración del fármaco, variables importantes en la investigación cronobiótica.

Victor Palma Barragán

### Bibliografía

- Ahn, Y. M., Chang, J., Joo, Y. H., Kim, S. C., Lee, K. Y., & Kim, Y. S. (2008). Chronotype distribution in bipolar I disorder and schizophrenia in a Korean sample. *Bipolar Disorders*, 10(2), 271-275. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00573.x
- Cruz-Sanabria, F., Faraguna, U., Violi, M., Bruno, S., Gravina, D., Bonelli, C., Bazzani, A., Massoni, L., Musetti, L., Simoncini, M., Frumento, P., Dell'Osso, L., & Carmassi, C. (2023). Effects of exogenous melatonin on sleep and circadian rhythm parameters in bipolar disorder with comorbid delayed sleep-wake phase disorder: An actigraphic study. *Journal of Psychiatric Research*, 165, 96-104. doi: 10.1016/j.jpsyres.2023.07.008
- Jones, S. H., Hare, D. J., & Evershed, K. (2005). Actigraphic assessment of circadian activity and sleep patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 7(2), 176-186. doi: 10.1111/j.1399-5618.2005.00187.x

# Notix<sup>®</sup>

zolpidem

Haciendo del sueño  
UNA REALIDAD

**Disponible y al precio  
más accesible del mercado.<sup>1</sup>**

