

Alteraciones de ritmos biológicos en medicina aeroespacial: melatonina y su uso en el jet-lag

F.J. Orellana Ramos¹

RESUMEN

Los trastornos de adaptación de los ritmos biológicos endógenos causados por desfases de la alternancia luz-oscuridad durante los vuelos transmeridianos o *jet-lag*, son cada vez más comunes en nuestros días debido al uso de la aviación comercial. Las implicaciones sobre la seguridad de vuelo y la *performance* de la tripulación son de gran importancia. En la aviación militar toman carácter especial por las exigencias técnicas de los aparatos y las circunstancias especiales de las misiones. Se exponen las características fisiológicas de la melatonina, mecanismos de acción y la influencia de esta hormona sobre los ritmos circadianos, presentando ampliamente los trastornos por *jet-lag* y su abordaje terapéutico, haciendo mención especial a la administración de melatonina y las diferentes pautas encontradas en la literatura con una relación beneficio/riesgo aceptables en la práctica de la medicina aeroespacial.

PALABRAS CLAVE: Melatonina - *Jet-lag* - Ritmos circadianos - Epíffisis - Glándula pineal - Husos horarios

Med Mil (Esp) 1998;54 (4): 213-219

INTRODUCCIÓN

El ser humano, según la concepción presocrática de la Naturaleza (siglos VI y V a. C.) está influenciado por diferentes fenómenos naturales. Esta idea básica y "ecológica" de la *physis* humana fue ampliamente estudiada por los hipocráticos, siendo el tratado "De los aires, aguas y lugares" la fuente escrita que más importancia presta a estas interferencias externas. La intuición de aquellos pensadores griegos nos maravilla hoy, cuando conocemos la importancia de distintos ciclos naturales en los seres vivos: las estaciones del año, las fases lunares, e incluso a nivel cósmico, las interferencias electromagnéticas derivadas de la actividad solar. De entre todos estos fenómenos cíclicos, el más evidente y ampliamente estudiado es la alternancia del día y la noche. Su influencia llega a marcar un ritmo biológico y afecta a todas las actividades humanas.

En el ámbito de la medicina aeroespacial tiene gran importancia el estudio de aquellos desajustes de ritmos biológicos internos causados por modificaciones de la alternancia luz-oscuridad, producidos en vuelos transmeridianos tanto en la aviación civil como en la militar, agravados en esta última por la necesidad operativa de un despliegue rápido y eficaz que permita cumplir con las misiones encomendadas.

La hormona secretada por la glándula pineal o epíffisis, la melatonina, desempeña un papel fundamental en los ritmos cir-

cadianos. Su uso farmacológico en los trastornos provocados por los vuelos transmeridianos, *jet-lag* o síndrome de los husos horarios (1), ha generado un gran interés en la comunidad médico-científica y ya son muchos los ensayos y estudios realizados cuyo eje es esta sustancia. La síntesis, secreción, mecanismos de acción y las relaciones con otros sistemas orgánicos, así como la experiencia de su manejo en personal de vuelo, serán ampliamente revisados y confrontados.

GLÁNDULA PINEAL Y MELATONINA

FISIOLOGÍA

La epíffisis es una glándula impar situada por encima del tercer ventrículo cerebral, muy vascularizada y en contacto con el LCR, constituida a nivel celular por los pinealocitos (productos de indolaminas y péptidos) y células de la neuroglia. La inervación glandular le llega de fibras simpáticas postganglionares procedentes del ganglio cervical superior, que inducen la síntesis de melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) (figura 1)

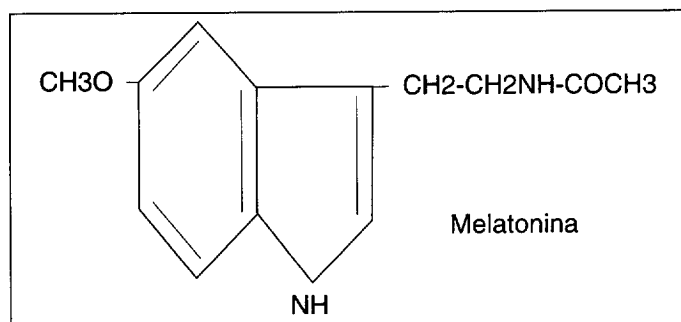


Figura 1. N-acetil-5-metoxitriptamina o melatonina

¹ Cap. San. Med.
Enfermería Base Aeronaval de Rota

Dirección para la correspondencia: Cap. D. Fco. Javier Orellana Ramos, Enfermería Base Aeronaval de Rota, Rota Naval

a partir de la serotonina, con el concurso de dos enzimas: N-acetil-transferasa (NAT) e hidroxindol-O-metiltransferasa (HIOMT) (2,3).

La glándula pineal tiene gran contenido en serotonina. Esta amina del grupo de los autacoides es un inductor del sueño (favorece la fase REM del sueño) e interrumpe la regulación de la temperatura en animales de experimentación. Como neurotransmisor central determina el estado de ánimo y comportamiento (4,5). Estas propiedades pueden explicar en alguna medida las acciones biológicas de la melatonina.

La secreción de melatonina está sometida a un ritmo circadiano endógeno (depende de la rotación terrestre y, por tanto, tiene una periodicidad de 24 horas, a diferencia de los anuales o estacionales). Este tipo de ritmos biológicos "auto-suficientes" se encuentran sincronizados con fenómenos ambientales o externos, a diferencia de los ritmos exógenos que actúan pasivamente frente a señales del entorno. En el caso de la melatonina, el sincronizador externo o *Zeitgeber* lo conforma la alternancia luz-oscuridad (muy relacionada con otros ritmos biológicos como el de la temperatura corporal, presión arterial, diuresis, cortisol), de tal forma que se produce un estímulo con la oscuridad y se inhibe la secreción con la luz (6). Esta información llega a la retina y es enviada a la epífisis por intermedio del núcleo supraquiasmático del hipotálamo (tracto retinohipotalámico) y del sistema nervioso simpático. Se producen pulsos secretores con grandes variaciones interindividuales en amplitud y duración, dependiendo de factores como edad, hábitos de sueño, personalidad, etc. (3,5,6). La secreción de melatonina se ve reducida con el consumo de alcohol, cafeína y algunos medicamentos de uso habitual (7).

La melatonina pasa al torrente sanguíneo por difusión pasiva y en el ser humano suele alcanzar un pico máximo a mitad de la noche (entre las 2 y las 4 a.m.), cayendo posteriormente. Existen diferencias según las edades estudiadas: los niños menores de 3 meses producen muy poca; con el crecimiento, el pico de melatonina nocturna llega a alcanzar cantidades muy elevadas, una media de 325 pg/ml entre los 1 a 3 años, declinando posteriormente. En el adulto joven sano, los picos diurnos y nocturnos son aproximadamente de 10 y 60 pg/ml respectivamente (3). Junto a este patrón cíclico podemos anteponer, ya que suele utilizarse en los ensayos clínicos, la secreción de ACTH y cortisol, que sigue un ritmo endógeno típico como es un pico máximo en la madrugada (entre las 4 y 6 a.m.) y un nivel mínimo por la tarde-noche (6).

La melatonina se metaboliza fundamentalmente en el hígado mediante hidroxilación y posterior conjugación, siendo excretada por la orina, siendo su metabolito principal la 6-sulfatoximelatonina cuyos niveles corren paralelos a las concentraciones séricas de la hormona, pudiendo determinarse fácilmente por radioinmunoanálisis (RIA).

Los efectos de la melatonina dosis-dependientes son: hipotermia, sedación y analgesia ligeras, disminución de la alerta, inducción al sueño (efecto hipnótico). Otros efectos que no son importantes desde el punto de vista aeronáutico son los de neuroinmunomodulación, sustancia antioxidante (a niveles farmacológicos), inhibición del crecimiento tumoral en estudios experimentales y capacidad antigonadotrópica (3,5,8).

MECANISMOS DE ACCIÓN

La interacción de la melatonina con sus receptores es un aspecto todavía poco conocido. Sin embargo, en su estudio y verificación experimental están las respuestas a todas las dudas planteadas para su aplicación terapéutica.

Se han identificado dos tipos de receptores de la melatonina (3): ML1 (de alta afinidad) y ML2 (de baja afinidad). La activación de los receptores ML1 conduce a la inhibición de la adenilciclasa en las células diana. Los receptores ML2 y su distribución han sido menos estudiados. De entre los receptores de alta afinidad pueden distinguirse dos formas: Mel 1a y Mel 1b, estando el primero distribuido en la pars tuberalis de la hipófisis y en el núcleo supraquiasmático hipotalámico, mientras que el segundo lo está en la retina y, en menor medida, el cerebro. La melatonina puede actuar igualmente a nivel intracelular y uniéndose a receptores nucleares.

Se ha demostrado la presencia de estos receptores en distintas regiones del cerebro, intestinos, ovarios y vasos sanguíneos. Los receptores neurales (núcleo supraquiasmático) se asociarían a la regulación de los ritmos circadianos (9), los no-neurales (pars tuberalis de la pituitaria) se relacionarían con funciones reproductivas, especialmente en otros mamíferos, y los receptores periféricos (arterias, por ejemplo) podrían intervenir en la regulación de la función cardiovascular y de la temperatura corporal.

Una nueva interpretación designaría a los receptores Mel 1a como responsables de la inhibición en la actividad neuronal del núcleo supraquiasmático, manteniendo al "reloj" interno protegido de estímulos y ejerciendo a su vez un efecto hipnótico. Por otro lado, serían los receptores Mel 1b, los responsables de los cambios de fase del "reloj" interno, aun hallándose en concentraciones muy inferiores en el SNC si los comparamos con los más estudiados Mel 1a. Esta dualidad, todavía no confirmada, podría generar el diseño y síntesis de sustancias y análogos de la melatonina que posean efectos muy selectivos a nivel celular y mejoras en la especificidad de los efectos farmacológicos deseados (10).

Para concluir este apartado hay que señalar, para así complicar aún más las distintas hipótesis sobre la interacción de la melatonina con receptores a nivel de SNC, que algún autor ha considerado la posibilidad de una interacción con el sistema GABA, sugerida por datos neuroquímicos y conductuales (11).

MELATONINA Y RITMOS CIRCADIANOS

SUEÑO

La secreción endógena de melatonina está íntimamente relacionada con el ciclo vigilia-sueño. Se ha comprobado que existe un descenso en los niveles séricos de melatonina en sujetos de edad avanzada que sufrían de insomnio frente a un grupo control que no padecía de esta perturbación del sueño. La melatonina usada en estas situaciones mejora significativamente la calidad del sueño de los ancianos con insomnio (12).

La ingestión de melatonina induce y afecta tanto en cantidad como en calidad de sueño. Este efecto hipnótico se ha conse-

Tabla 1. *Ensayos clínicos sobre administración de melatonina en sujetos sanos.*

| Estudio | Uso de melatonina | Efectos observados |
|---|--|---|
| Cramer et al. (20), 1974 Vollrath et al. (21), 1981 Lieberman et al. (22), 1984 | Dosis única de 50 mg i.v. ¹ a las 9.30 p.m. Dosis única de 1,7 mg i.n. ² por día Dosis total de 240 mg i.v. (80 mg administrados 3 veces en un periodo de 2 horas) por día | Disminución del tiempo de latencia al sueño Inducción al sueño Disminución del estado de alerta, aumento de la fatiga y somnolencia |
| Dollins et al. (23), 1994 | Dosis única de 0,1 ó 0,3 mg oral al mediodía | Aumento en la duración del sueño y disminución del tiempo de latencia |
| Zhdanova et al. (24), 1995 | Dosis única de 0,3 mg oral, 30 minutos antes de ir a la cama | Disminución del tiempo de latencia al sueño. Ningún efecto sobre el sueño REM |

¹ i.v.: vía intravenosa; ² i.n.: vía intranasal.

guido con dosis de 5 mg, e incluso menores, de 1, 0,3 y 0,1 mg, sin afectar el estado de vigilia. Se ha comprobado que el tiempo para alcanzar el efecto hipnótico máximo depende del instante de la administración; así, es de 3 horas al mediodía y de 1 hora a las 9 p.m.(3). En la tabla 1 se recoge una muestra de los ensayos más significativos realizados en sujetos sanos, mostrando los efectos observados, en especial sobre algunas variables del sueño.

Sin embargo, el efecto hipnótico de la melatonina no conlleva la resincronización de ritmos circadianos alterados. Existen datos que avalan la no interferencia con otros ritmos circadianos, como el de la temperatura corporal y el de secreción de cortisol, cuando la melatonina es administrada para conseguir un efecto de inducción al sueño (18).

JET LAG

Denominamos *jet-lag* o síndrome de los husos horarios, el trastorno de adaptación a cambios de alternancia luz-oscuridad que experimentan los individuos cuando realizan vuelos transmeridianos (cruce rápido de más de 4-5 husos horarios), existiendo un desfase de señales de sincronización ambiental respecto a los ritmos circadianos endógenos. Esta desincronización en el viajero afecta igualmente al período sueño-vigilia, horas de las comidas, etc, manifestando todo un complejo síndrome con alteración total del organismo y su bienestar (3,6).

Los síntomas que podemos encontrar con más frecuencia son: insomnio, fatiga, debilidad, somnolencia, desorientación, déficit de atención y concentración, alteraciones en la esfera afectiva, trastorno depresivo, irritabilidad, irregularidades menstruales, dismenorrea y molestias gastrointestinales. La somnolencia y la fatiga causadas por este desfase representan un riesgo potencial en las tripulaciones aeronáuticas al disminuir la capacidad de *performance*, pudiendo tener consecuencias catastróficas. La gravedad de la sintomatología varía individualmente, siendo quizás más llamativa en personas de más edad. Generalmente, transcurridos 5 a 10 días la readaptación es completa, normalizándose según el nuevo esquema horario el ritmo de cortisol (lo hace de forma más rápida que la melatonina) y de la temperatura corporal. La velocidad de readaptación depende de las horas de desfase (husos horarios atravesados) y de la dirección del vuelo, siendo de mejor pronóstico aquellos viajes hacia el Oeste (retraso del ciclo vigilia-sueño) y peores los realizados hacia el Este (adelanto del ciclo vigilia-sueño). Esta diferencia

se explica al ser el ciclo "endógeno" de secreción de la melatonina de aproximadamente 25 horas en sujetos bajo un patrón de estimulación cero (iluminación permanente, individuos ciegos), llamado ritmo preferido, libre o *free running*. Por ello, es más fácil retrasar que adelantar el ciclo secretor (3,6). De igual forma, el patrón social adoptado en el destino y la fuerza de las señales de sincronización ambientales recibidas, modificarán el tiempo de readaptación.

Existen unas normas comunes (1,6) para un ajuste lo más rápido posible al nuevo horario tras un vuelo transmeridiano:

- Mantener la actividad en horas diurnas evitando dormir.
- Durante el día permanecer en lugares bien iluminados (es una forma de fototerapia).
- Comer en las horas locales y dormir por la noche (evitando actividades sociales que impedirían el descanso necesario en los primeros días tras la llegada). Adaptarse a la nueva rutina lo antes posible.
- Mantener actividades comunes en los miembros de la tripulación y no aislarse individualmente.
- Los primeros días, las actividades no deben ser intensas, causando el mínimo estrés posible.

En este proceso de reajuste interno, el período de descanso debe respetarse fielmente, en especial cuando la diferencia establecida entre las zonas de origen y destino es mayor de 4 husos horarios. Las primeras 24 horas son de gran importancia, pues la *performance* se encuentra muy disminuida. A título orientativo, siguiendo las directrices de la 3ª edición (mayo de 1984) de la *USAF Flight Surgeon's Check List*, un vuelo hacia el Este (EE.UU.- Europa) que se realiza durante el día, debería seguirse de un buen período de descanso nocturno; si el viaje se desarrollase de noche, tras el vuelo le seguiría una pequeña siesta matutina, una tarde tranquila y finalmente se adelantaría el descanso nocturno. Si se tratase de un vuelo hacia el Oeste, el viajero se encontraría con un día mucho más "largo" que el existente en su zona de origen, necesitando adelantar el descanso nocturno y alargar éste tanto como pueda hasta el día siguiente.

La *USAF Flight Surgeon's Guide*, en su edición de 1995, propone dos pautas, una muy conservadora y la otra menos. La primera consiste en realizar un período de descanso de 24 horas por cada huso horario que se haya cruzado. La segunda, rebaja ese tiempo a 6 horas/huso horario. Asimismo, propone el mantenimiento del ritmo circadiano originario si la estancia en el nuevo destino va a ser de menos de 3 días, evitando así días "extra" en el retorno. Por lo tanto, sólo usarían medidas de resincronización aquellos tripulantes que permanezcan más de 3

días en el destino. Aun así, unos y otros seguirían llevando a cabo alguna estrategia de descanso.

La OACI (International Civil Aviation Organization, ICAO), desarrolló una fórmula (tabla 2) que ayuda a tripulaciones a calcular cuantitativamente los períodos de descanso necesarios para no menoscabar sus capacidades en viajes que superen 4 husos horarios. Los coeficientes que aparecen en la fórmula se hallan según el esquema de la tabla 3. En el cálculo, seguiremos las consideraciones siguientes:

1. El valor obtenido debe ser redondeado a la mitad del día por exceso.
2. Los períodos de descanso inferiores a 1 día antes de la vuelta no se tomarán en cuenta salvo que el vuelo se realice de noche.
3. La duración del vuelo en horas se aproximará por exceso.
4. Los husos horarios se computan en incrementos de 15 grados de longitud desde el meridiano de Greenwich.
5. Las horas de salida/llegada son tiempos locales.

Tabla 2. Fórmula para el cálculo de períodos de descanso de la OACI.

| |
|--|
| <p>Descanso (días/10) = A + B + C + D</p> <p style="text-align: center;">Donde:</p> <p style="text-align: center;">A = Duración viaje (horas)/2</p> <p style="text-align: center;">B = Husos horarios que exceden de 4</p> <p style="text-align: center;">C = Coeficiente hora de salida</p> <p style="text-align: center;">D = Coeficiente hora de llegada</p> |
|--|

Tabla 3. Coeficientes aplicados en la fórmula de la OACI.

| Períodos | Coeficiente hora salida | Coeficiente hora llegada |
|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 8.00 a.m. - 11.59 a.m. | 0 | 4 |
| 12.00 p.m. - 5.59 p.m. | 1 | 2 |
| 6.00 p.m. - 9.59 p.m. | 3 | 0 |
| 10.00 p.m. - 0.59 a.m. | 4 | 1 |
| 1.00 a.m. - 7.59 a.m. | 3 | 3 |

El uso de hipnóticos, aun no entrando en detalles, puede estar alguna vez indicado, siendo en general los hipnóticos no benzodiacepínicos de acción selectiva los más recomendados para el personal de vuelo (zopiclona, zolpidem), pues inducen un sueño más fisiológico no afectando a las fases REM, favoreciendo el descanso físico y un despertar sin efectos residuales (1). En cualquier caso nunca van a contribuir al reajuste del ritmo circadiano y su uso prolongado puede causar efectos secundarios y dependencia psicológica (19).

USO TERAPEÚTICO DE LA MELATONINA

Las repercusiones fisiológicas que provoca el *jet lag* en las tripulaciones de aeronaves y la importancia de las decisiones en la seguridad de vuelo, obligan a planificar meticulosamente aspectos relacionados con el descanso y la resincronización de ritmos biológicos.

A nivel experimental existen modelos probados sobre los que basar los estudios necesarios para determinar las circunstancias idóneas, vías adecuadas, formas farmacológicas y esquemas horarios que permitan un manejo seguro de la melatonina administrada a seres humanos (20).

La readaptación, efectuado un vuelo transmeridiano, se lleva a cabo de forma espontánea y bastante lenta, aproximadamente entre 1,0 y 1,5 horas/día (19). Este proceso puede durar hasta una semana o más, según el número de husos horarios atravesados y la dirección del desplazamiento. De los factores que intervienen, es la estimulación lumínica el principal *Zeitgeber* que va a reconfigurar nuestros nuevos ritmos endógenos, en sincronismo con la secreción de melatonina. Los aspectos conductuales y sociales quedarían supeditados al ciclo luz-oscuridad y a los picos de secreción hormonal.

En el mundo animal se acepta de forma general que una estimulación lumínica en el comienzo de la noche "subjetiva" induce un retraso de fase en la denominada PRC (phase response curve). De igual forma, el estímulo lumínico al finalizar la noche "subjetiva" induce un adelanto de fase. La estimulación a lo largo del día induce mínimos cambios de fase (21).

En el hombre, la exposición a una luz brillante puede producir desfases en su reloj interno demostrables en los ciclos circadianos de su temperatura y de la secreción de melatonina. En una persona normal, la exposición lumínica desde medianoche hasta las 4.00 a.m. inducirá un retraso de fase (el requerido en los viajes hacia el oeste) (21).

La fototerapia sería pues una forma de orientar la intervención sobre las alteraciones en los ritmos circadianos, además de otros efectos terapéuticos comprobados en trastornos depresivos estacionales y alteraciones del sueño (22). Pero tiene el inconveniente de la necesidad de una fuente lumínica de intensidad muy superior a las existentes en ámbitos domésticos y afectar al descanso si se aplica en períodos coincidentes con el sueño.

Los efectos de la administración de melatonina en la PRC siguen un desfase de 12 horas a la PRC debida a la luz. Es decir, de forma contraria a lo que ocurría con la exposición lumínica, la administración de melatonina por la mañana causa retraso de fase y por la tarde, adelanto de fase (23).

El uso de dosis exógenas de melatonina correctamente pautadas en el tiempo podría ayudar a modificar los desfases de los ritmos endógenos, sin la necesidad de asociar la fototerapia (respetando el ciclo luz-oscuridad de la nueva situación y adoptando todas las medidas de readaptación ya comentadas) (24).

En un estudio (25), donde se tomó una muestra de individuos que realizaban un viaje transmeridiano hacia el Este, atravesando 8 husos horarios, el uso de 5 mg de melatonina administrada a las 6 p.m. antes de la salida y después de la llegada a la hora del descanso, alivió los síntomas de *jet-lag* y acortó el período de adaptación.

Otro ensayo clínico (26), realizado a tripulaciones de vuelo en viajes de ida-vuelta, experimentó igualmente con 5 mg de melatonina, esta vez administrados a la hora del descanso el día de llegada al lugar de origen y los cinco días siguientes. Los sujetos tratados tuvieron menos alteraciones debidas al *jet-lag* y mostraron niveles inferiores de cansancio que el grupo placebo. Sin embargo, otro grupo que inició la administración de melat-

Uso de melatonina en el *jet-lag*

Tabla 4. Administración de melatonina en vuelos transmeridianos, según Lewy et al. (18)

| Diferencia horaria | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 | Día 5 | Día 6 | Día 7 |
|--------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|
| 1 h este | 3.00 p.m. | | | | | | |
| 2 h este | 4.00 p.m. | 3.00 p.m. | | | | | |
| 3 h este | 5.00 p.m. | 4.00 p.m. | 3.00 p.m. | | | | |
| 4 h este | 6.00 p.m. | 5.00 p.m. | 4.00 p.m. | 3.00 p.m. | | | |
| 5 h este | 7.00 p.m. | 6.00 p.m. | 5.00 p.m. | 4.00 p.m. | 3.00 p.m. | | |
| 6 h este | 8.00 p.m. | 7.00 p.m. | 6.00 p.m. | 5.00 p.m. | 4.00 p.m. | 3.00 p.m. | |
| 7 h este | 9.00 p.m. | 8.00 p.m. | 7.00 p.m. | 6.00 p.m. | 5.00 p.m. | 4.00 p.m. | 3.00 p.m. |
| 8 h este | 10.00 p.m. | 9.00 p.m. | 8.00 p.m. | 7.00 p.m. | 6.00 p.m. | 5.00 p.m. | 4.00 p.m. |
| 9 h este | 11.00 p.m. | 10.00 p.m. | 9.00 p.m. | 8.00 p.m. | 7.00 p.m. | 6.00 p.m. | 5.00 p.m. |
| 10 h este | medianoche | 11.00 p.m. | 10.00 p.m. | 9.00 p.m. | 8.00 p.m. | 7.00 p.m. | 6.00 p.m. |
| 11 h este | 1.00 a.m. | medianoche | 11.00 p.m. | 10.00 p.m. | 9.00 p.m. | 8.00 p.m. | 7.00 p.m. |
| 12 h oeste | 7.00 p.m. | 8.00 p.m. | 9.00 p.m. | 10.00 p.m. | 11.00 p.m. | medianoche | 1.00 a.m. |
| 11 h oeste | 8.00 p.m. | 9.00 p.m. | 10.00 p.m. | 11.00 p.m. | medianoche | 1.00 a.m. | 2.00 a.m. |
| 10 h oeste | 9.00 p.m. | 10.00 p.m. | 11.00 p.m. | medianoche | 1.00 a.m. | 2.00 a.m. | 3.00 a.m. |
| 9 h oeste | 10.00 p.m. | 11.00 p.m. | medianoche | 1.00 a.m. | 2.00 a.m. | 3.00 a.m. | 4.00 a.m. |
| 8 h oeste | 11.00 p.m. | medianoche | 1.00 a.m. | 2.00 a.m. | 3.00 a.m. | 4.00 a.m. | 5.00 a.m. |
| 7 h oeste | medianoche | 1.00 a.m. | 2.00 a.m. | 3.00 a.m. | 4.00 a.m. | 5.00 a.m. | 6.00 a.m. |
| 6 h oeste | 1.00 a.m. | 2.00 a.m. | 3.00 a.m. | 4.00 a.m. | 5.00 a.m. | 6.00 a.m. | |
| 5 h oeste | 2.00 a.m. | 3.00 a.m. | 4.00 a.m. | 5.00 a.m. | 6.00 a.m. | | |
| 4 h oeste | 3.00 a.m. | 4.00 a.m. | 5.00 a.m. | 6.00 a.m. | | | |
| 3 h oeste | 4.00 a.m. | 5.00 a.m. | 6.00 a.m. | | | | |
| 2 h oeste | 5.00 a.m. | 6.00 a.m. | | | | | |
| 1 h oeste | 6.00 a.m. | | | | | | |

tonina 3 días antes de la llegada al punto de origen, mostró una recuperación más lenta que el grupo placebo.

Lewy et al. (23) llevaron a cabo un concienzudo estudio sobre los efectos de la administración de melatonina en el ritmo circadiano humano utilizando dosis fisiológicas de la hormona (0,5 mg). Estas pequeñas dosis causaban mínimos efectos secundarios y resultaban menos "soporíferas" que dosis más altas. La pauta usada según la PRC propia de la hormona, asumiendo hallazgos previos sobre la dinámica del proceso secretor y un tiempo de despertar normal que coincidía con las 7.00 a.m., les sirvió para elaborar un esquema horario de los momentos de administración de melatonina a la llegada de vuelos transmeridianos y días necesarios según la diferencia de husos horarios atravesados (tabla 4). Siguiendo este esquema, conseguían una readaptación completa, pero matizando la importancia de seguir una "disciplina" conjunta con los períodos de oscuridad. Así, vemos que la relación existente entre melatonina y ciclo luz-oscuridad sigue siendo estrecha en la aplicación de medidas terapéuticas para mitigar la sintomatología del *jet lag*.

Otros autores han simplificado la administración de melatonina en el *jet lag*: 1 comprimido de 1 mg o menos, en el momento de ir a la cama el día de la llegada al destino, obteniendo buenos resultados (27), 8 mg el día de la llegada y los siguientes 3 días, con buen resultado frente al grupo placebo, en base a eficacia del tratamiento, fatiga matutina y somnolencia a lo largo del día (28).

En la aviación militar podrían llevarse a cabo alguno de los procedimientos comentados, siempre que se disponga del tiempo suficiente para el reposo, así como que no sea administrada al personal con responsabilidad de vuelo (pilotos) antes del viaje, pues sus efectos de inducción al sueño podrían ocasionar pérdi-

da de la capacidad de *performance*. Sin embargo, las exigencias operativas pueden demandar un lapso mínimo entre llegada al destino y continuación de la misión, incluso adoptando un patrón de actividad que no se corresponde al nuevo ciclo luz-oscuridad. Aquí las demandas son mayores sobre el personal involucrado, habiéndose demostrado frente a placebo que la combinación de melatonina en dosis farmacológicas (10 mg) y otras medidas facilitadoras del descanso, al igual que un control de los períodos de exposición lumínica, son efectivas en ambientes que, como los despliegues de personal militar, pueden escaparse a veces del control necesario sobre períodos de sueño y ritmo de actividad desarrollada (29). No se ha podido determinar en este último ensayo si los resultados se deben al poder hipnótico o a las propiedades cronobióticas de la melatonina.

Un último aspecto a considerar sería la seguridad en la administración de esta hormona. La biodisponibilidad oral (importante desde el punto de vista de la administración terapéutica) varía según las dosis manejadas: en sujetos sanos, 80 mg de melatonina en cápsula gelatinosa, aumentan los niveles séricos hasta 350-10.000 veces más que el pico nocturno habitual, entre 60 a 150 minutos tras la ingesta; con dosis de 1 a 5 mg (en los EE.UU., las obtenidas de productos comerciales, no controlados por la FDA-Food and Drug Administration y vendidos en tiendas de dietética y nutrición), las concentraciones alcanzadas son de 10 a 100 veces superiores después de una hora tras la ingesta, y dosis bajas, entre 0,1 y 0,3 mg administradas durante el día reproducen el rango de secreción nocturno.

La melatonina tiene una vida media ultra-corta, de aproximadamente menos de 1 hora, siendo su administración segura en humanos (26,30), no afecta a los niveles de LH, GH, T4, testoste-

rona o cortisol, aunque sí se ha demostrado que afecta a los niveles de prolactina (31,32). En estudios realizados con animales se ha comprobado daño en algunos tejidos como corazón y pulmones (27), pero estos resultados no podemos extrapolarlos al ser humano. Siempre será preferible la administración a dosis lo más "fisiológicas" posibles y en períodos cortos de tiempo, pues el uso crónico no está todavía evaluado científicamente. No existen datos definitivos de las posibles interacciones medicamentosas que pudiera tener el uso de melatonina (33). En la actualidad todavía está al margen de la FDA, no habiéndose revisado ni su eficacia ni su seguridad por este organismo. La única indicación aprobada por la FDA es el tratamiento de los trastornos del sueño del ritmo circadiano en pacientes ciegos sin ninguna percepción de luz. Los preparados que puedan obtenerse del comercio no farmacéutico carecen de información de su pureza (unos son elaborados a partir de la glándula pineal del ganado vacuno y otros por síntesis) y por tanto no ofrecen garantía. En nuestro país y en el Reino Unido no está autorizada su venta (34).

CONCLUSIONES

La secreción endógena de melatonina está bien estudiada, sigue un patrón cíclico circadiano y se encuentra íntimamente relacionada con el ciclo de alternancia luz-oscuridad, afectando éste a los cambios de fase que se producen en el *jet-lag*.

Por otra parte, la administración exógena de melatonina produce dos efectos bien diferenciados: un efecto hipnótico, especialmente a dosis farmacológicas, y un efecto cronobiótico, con dosis fisiológicas pautadas correctamente en el tiempo atendiendo a la PRC de su secreción interna.

Estas propiedades pueden utilizarse para aliviar los síntomas desencadenados por el *jet-lag* en tripulaciones de vuelo, facilitando asimismo su readaptación al nuevo patrón horario. Siempre será preferible el uso por cortos períodos de tiempo, no crónico, de esta sustancia, a dosis lo más fisiológicas posibles (entre 0,1 y 1 mg) para evitar efectos secundarios e interacciones con otras sustancias, incluidas el alcohol y el café.

Para una correcta intervención terapéutica es preciso aunar otros elementos indispensables: adecuación de períodos de reposo, adaptación a los nuevos ciclos de luz-oscuridad e individualización del tratamiento, tomando en consideración las características propias de cada vuelo: desfases horarios, sentido Este u Oeste, horarios de salida y llegada a destino, edad y estado físico previo del personal, procesos intercurrentes.

Debido a la nula regulación por parte de organismos de control sanitario y farmacéutico sobre las indicaciones y pautas adecuadas de esta hormona, es totalmente obligado un control facultativo médico-aeronáutico estrecho, considerándose a todos los efectos, sustancia de uso experimental y, por tanto, su manejo debe reunir las características y garantías de todo ensayo clínico. Aspectos tales como la seguridad de la aeronave y sus tripulantes serán de primer orden en el diseño de este tipo de intervenciones.

Es de prever que la aparición de análogos de la melatonina, selectivos a nivel de receptores del sistema nervioso central, pueda facilitar la extensión y generalización de estos tratamientos, mejorando la *performance* y la seguridad de vuelo de tripulaciones aeronáuticas, en los desfases de ritmos biológicos causados por vuelos transmeridianos.

BIBLIOGRAFÍA

- Betés de Toro M. Trastornos cronobiológicos por cambios de alternancia luz-oscuridad. En: Farreras Valentí P, Rozman C, Castillo R, Estapé J, Foz M, Lience E, et al. (eds). Medicina Interna. 13ª ed. Madrid: Mosby-Doyma Libros, 1995. p. 2637-2638.
- Leiva Hidalgo A de, Webb Youdale SM. Epifisis o glándula pineal. En: Farreras Valentí P, Rozman C, Castillo R, Estapé J, Foz M, Lience E, et al. (eds). Medicina Interna. 13ª ed. Madrid: Mosby-Doyma Libros, 1995. p. 2049-2052.
- Brzezinski A. Melatonin in humans. N Eng J Med 1997;336:186-195.
- Clark WG, Craig Brater D, Johnson AR. Serotonina, quininas y autacoides varios. En: Clark WG, Craig Brater D, Johnson AR (eds). Goth Farmacología Clínica. 12ª ed. Mexico: Ed. Médica Panamericana, 1990. p. 180-181.
- Tamarit J. Aspectos endocrinológicos de la acción de la serotonina. En: Esplugues J. Perspectivas terapéuticas con su fundamento farmacológico. Vol. IV- Neurotransmisores. Autacoides. 2ª ed. Valencia: Fundación García Muñoz-Sección saber, 1978. p. 231-252.
- Fernández Treguerres JA, Urquía Agudo S. Ritmos circadianos en medicina aeroespacial. JANO 1985;29(663):1165-1170.
- Kendler BS. Melatonin: media hype or therapeutic breakthrough?. Nurse Pract 1997;22(2):66-67, 71-72, 77.
- Guyton AC. Glándula pineal. Su función en el control de la fertilidad estacional. En: Guyton AC (ed.). Tratado de Fisiología Médica. 8ª ed. Madrid: Interamericana-McGrawHill, 1992. p. 937-939.
- Weaver DR, Reppert SM. The Mel 1a melatonin receptor gene is expressed in human suprachiasmatic nuclei. Neuroreport 1996;8(1):109-112.
- Barinaga M. How jet-lag hormone does double duty in the brain. Science 1997;277(5325):480.
- Golombek DA, Pévet P, Cardinali DP. Melatonin effects on behavior: possible mediation by the central GABAergic system. Neurosci Biobehav Rev 1996;20(3):403-412.
- Garfinkel D et al. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. Lancet 1995;346(8974):541-544.
- Folkard S, Arendt J, Aldhous M, Kenneth H. Melatonin stabilises sleep onset time in a blind man without entrainment of cortisol or temperature rhythms. Neurosci Lett 1990;113(2):193-198.
- Caldwell JA. Fatigue in the aviation environment: an overview of the causes and effects as well as recommended countermeasures. Aviat Space Environ Med 1997;68:932-938.
- Deacon S, Arendt J. Adapting to phase shifts, I. An experimental model for jet lag and shift work. Physiol Behav 1996;59(4-5):665-673.
- Czeisler CA. The effect of light on the human circadian pacemaker. Ciba Found Symp 1995;183:254-283.
- Bjorvatn B, Holsten F. Phototherapy of jet lag, night work and sleep disorders. Tidsskr Nor Laegeforen 1997;117(17):2489-2492.
- Lewy AJ, Sack RL, Blood ML, Bauer VK, Cutler NL, Thomas KH. Melatonin marks circadian phase position and resets the endogenous circadian pacemaker in humans. Ciba Found Symp 1995;183:303-317;discussion 317-321.
- Skene DJ, Deacon S, Arendt J. Use of melatonin in circadian rhythm disorders and following phase shifts. Acta Neurobiol Exp (Warsz) 1996;56(1):359-362.
- Cramer H, Rudolph J, Consbruch U, Kendel K. On the effects of melatonin on sleep and behaviour in man. En: Costa E, Gessa GL, Sandler M (eds). Advances in biochemical psychopharmacology. Vol. 11. Serotonin: new vistas: biochemistry and behavioral and clinical studies. New York: Raven Press, 1974. p. 187-191.
- Vollrath L, Semm P, Gammel G. Sleep induction by intranasal application of melatonin. Adv Biosci 1981;29:327-329.
- Lieberman HR, Waldhauser F, Garfield G, Lynch HJ, Wurtman RJ. Effects of melatonin on human mood and performance. Brain Res 1984;323:201-207.
- Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, Deng MH. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:1824-1828.
- Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, et al. Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. Clin Pharmacol Ther 1995;57:552-558.
- Arendt J, Aldhous M, Marks V. Alleviation of jet lag by melatonin: preliminary results of controlled double blind trial. BMJ 1986;292:1170.

Uso de melatonina en el *jet-lag*

26. Petrie K, Dawson AG, Thompson L, Brook R. A double-blind trial of melatonin as a treatment for jet lag in international cabin crew. *Biol Psychiatry* 1993;33(7):526-530.
27. Dille JR. Melatonin: a wonder drug for jet lag, daytime sleep, better sex, and longer life?. *Aviat Space Environ Med* 1996;67(8):792.
28. Claustrat B, Geoffriau M, Brun J, Chazot G. Melatonin in humans: a biochemical marker of the circadian clock and an endogenous synchronizer. *Neurophysiol Clin* 1995;25(6):351-359.
29. Comperatore CA, Lieberman HR, Kirby AW, Adams B, Crowley JS. Melatonin efficacy in aviation missions requiring rapid deployment and night operations. *Aviat Space Environ Med* 1996;67(6):520-524.
30. Croughs RJ, de Bruin TW. Melatonin and jet lag. *Neth J Med* 1996;49(4):164-166.
31. Wright J, Aldhous M, Franey C, English J, Arendt J. The effects of exogenous melatonin on endocrine function in man. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986;24(4):375-382.
32. Arendt J, Bojkowski C, Folkard S, Franey C, Marks V, Minors D et al. Some effects of melatonin and the control of its secretion in humans. *Ciba Found Symp* 1985;117:266-283.
33. Arendt J, Deacon S. Treatment of circadian rhythm disorders-melatonin. *Chronobiol Int* 1997;14(2):185-204.
34. Melatonina. *Bol Ter Andal* 1997;13(6):23-24.

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE SANTA CRUZ DE TENERIFE

CONCURSO DE PREMIOS

En cumplimiento de lo establecido en el artículo 35 de los vigentes estatutos de las Reales Academias de Medicina, esta Excma. Corporación deseando impulsar el estudio de los más importantes problemas sanitarios relacionados con el Archipiélago y con la Medicina en general, convoca por el presente a un Concurso en que se concederán los siguientes Premios a los mejores trabajos que se reciban sobre los temas que se indican a continuación:

- a) Premio de la Real Academia de Medicina y Caja General de Ahorros de Santa Cruz de Tenerife (200.000 ptas).
Temas histórico-biográficos de la Real Academia de Medicina de Santa Cruz de Tenerife, desde 1905 hasta 1950
- b) Premio Real Academia de Medicina de Santa Cruz de Tenerife (50.000 ptas)
Geografía Médica de un partido de la región o estudios epidemiológicos en Canarias: **Problemática actual del cáncer de mama**
- c) Premio del Excmo. Cabildo Insular de Tenerife (100.000 ptas)
Obesidad mórbida
- d) Premio del Excmo. Ayuntamiento de Santa Cruz de Tenerife (100.000 ptas)
Neoplasias tiroideas. Aspectos actuales
- e) Premio Dr. Diego M. Gigou Costa (50.000 ptas)
atención al niño discapacitado
- f) Premio del Colegio Oficial de Farmacéuticos (100.000 ptas)
Farmaeconomía
- g) Premio General Dárias Montesinos (100.000 ptas)
Trabajos sobre Sanidad Militar, tanto en la rama de Medicina como la de Farmacia
- h) Premio en memoria de los doctores D. Tomás Cerviá Cabrera y D. Luis Wilpret Álvarez. Premio consistente en el pago de los derechos universitarios del título de los mejores expedientes presentados de licenciatura en Medicina y Farmacia, que han terminado sus estudios en la convocatoria de 1998, en las Universidades de la Comunidad Autónoma de Canarias.

CONDICIONES PARA LOS CONCURSANTES

Trabajos presentados antes del 30 de noviembre. Bases del concurso y más información:

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE SANTA CRUZ DE TENERIFE. SECRETARÍA GENERAL
C/ Horacio Nelson, 17. 38006 SANTA CRUZ DE TENERIFE