

USOS DE LA MELATONINA EN ODONTOLOGÍA. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Lisbeth Sosa*, Lorena Dávila*, Karla Padrón**

*Cátedra de Periodoncia. Departamento de Medicina Oral. Facultad de Odontología.
Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

**Cátedra de Histología. Departamento de Biopatología. Facultad de Odontología.
Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Autor de correspondencia: Lisbeth Sosa. Cátedra de Periodoncia Facultad de Odontología,
Universidad de Los Andes. Calle 24 entre Av. 2 y 3 edificio central El Rectorado. Mérida- Venezuela.
Teléfono: +58-274-2402378. Correo electrónico: lissosa25@gmail.com

Resumen

Las investigaciones recientes describen a la melatonina como una indolamina secretada por la glándula pineal, siendo uno de los principales antioxidantes endógenos. Sus usos en medicina y odontología se han incrementado debido a sus propiedades como depurador de radicales libres, como inmunomodulador y como un agente capaz de estimular el remodelado óseo. Esta revisión tiene como objetivo indagar en la literatura científica a través de las Bases de Datos de Medline (PubMed), Science Direct(Elsevier), Lilacs (Bireme) y Biblioteca Cochrane, estudios que avalen el uso de la melatonina en odontología, en áreas como periodoncia e implantología principalmente en el tratamiento de la periodontitis crónica y en la oseointegración de implantes dentales.

Palabras clave: melatonina, antioxidante, periodontitis, inmunomodulador.

Melatonin use in dentistry: literature review

Abstract

Recent research describes Melatonin as an indoleamine secreted by the pineal gland. It is one of the major endogenous antioxidant. Its uses in medicine and dentistry have increased due to its properties as a free radical scavenger, as an immunomodulator, and as an agent capable of stimulating bone remodeling. The present review aims to search in the scientific literature found in the databases Medline (PubMed), (Elsevier), Lilacs (Bireme), and Cochrane Library, studies supporting the use of Melatonin in Dentistry, in areas such as periodontology and implantology, mainly in the treatment of periodontitis and dental implant osseointegration.

Key words: melatonin, antioxidant, periodontitis, immunomodulatory Therapy.

Introducción

El proceso destructivo de la enfermedad periodontal entorno a los dientes, la destrucción del colágeno y las pérdidas óseas horizontales y verticales, constituyen las secuelas más frecuentes asociadas a los problemas periodontales de tipo destructivo, agudo o crónico, en pacientes de cualquier edad. Situaciones como éstas han permitido y promovido que se reconozca a la enfermedad periodontal como una patología de tipo destructiva y progresiva que ocasiona el descenso en la altura del hueso alveolar y por ende la encía. Adicional al tratamiento mecánico convencional de la enfermedad periodontal, se ha propuesto el uso de la Melatonina (MLT) como un coadyuvante, tanto en la terapia no quirúrgica, como en la quirúrgica e incluso en la terapia regenerativa, con la finalidad de contrarrestar los daños ocasionados tanto por la enfermedad periodontal como por la respuesta inmune del hospedero, con la finalidad de devolver la integridad y la salud de los tejidos periodontales. A estas nuevas opciones de tratamiento se les ha denominado terapia de modulación del huésped (TMH) las cuales tienen como blanco la respuesta inmune del hospedero, equilibrando y aumentando las acciones antiinflamatorias y protectoras, regulando o inhibiendo los procesos destructivos de esta respuesta.

Melatonina. Generalidades

La MLT es la N-acetil-5-metoxitriptamina, una hormona sintetizada y secretada por la glándula pineal. La glándula pineal o epífisis cerebral, es un cuerpo impar de color grisáceo-rojizo, de un peso aproximado de 120 mg y con forma de cono aplastado; que se caracteriza por tener una ubicación central en el cerebro (Figura 1), y su desarrollo a expensas de una evaginación de la bóveda del tercer ventrículo¹.

Esta hormona fue descrita por primera vez en 1917 por McCord y Allen y aislada por primera

vez por Lenner y Cols en 1958². La MLT se libera durante la noche entre las 12 y las 2am, a través de la activación postsináptica de receptores β -adrenérgicos. Esta cadena de eventos ocurre durante la noche, mientras que la luz del día evita la activación adrenérgica de la glándula pineal, produciéndose una inhibición de la síntesis de MLT². La producción de esta hormona muestra variaciones a lo largo del día, vinculadas al ciclo circadiano generado por un “reloj” o marcapasos interno situado en el hipotálamo, que es el núcleo supraquiasmático (NSQ), el cual está sincronizado con el ciclo luz-oscuridad durante las 24 horas del día.

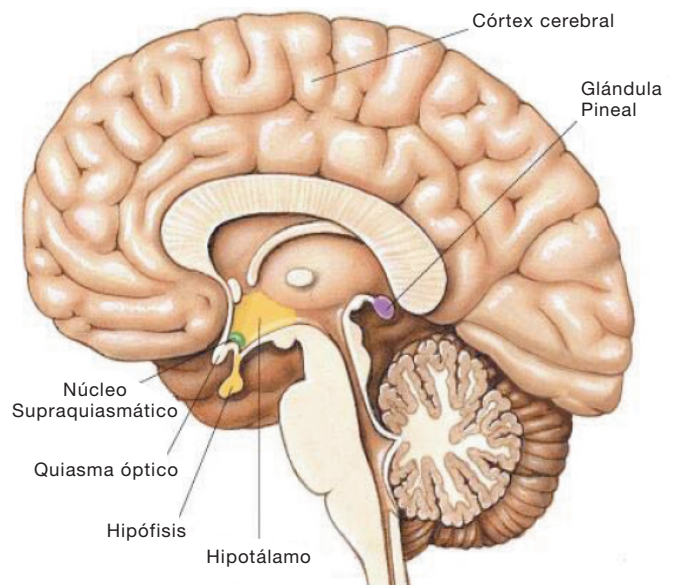


Figura 1. Corte sagital del cerebro. Localización de la glándula pineal. Tomado de Guardia³.

Biosíntesis de la melatonina

La biosíntesis de la MLT se rige por una vía multi-sináptica cuyo origen está en la retina, y por medio del tracto retino-hipotalámico accede al NSQ del hipotálamo, para posteriormente alcanzar la epífisis (Figura 2). La actividad secretora de la glándula pineal y su relación con el fotoperíodo requieren la integridad de esta inervación⁴.

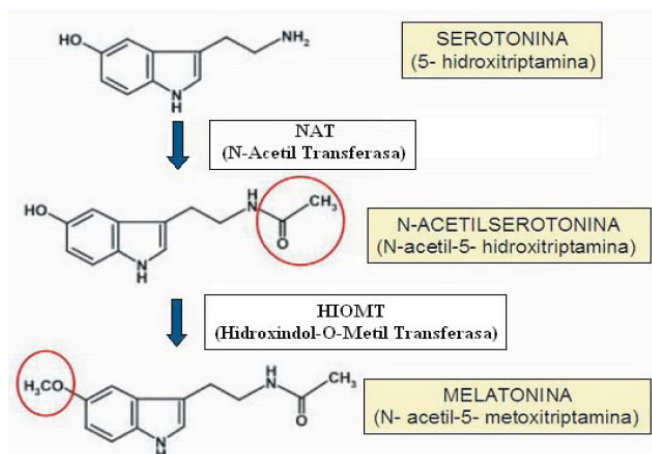


Figura 2. Biosíntesis de melatonina a partir de serotonina. Tomado de Guardia³.

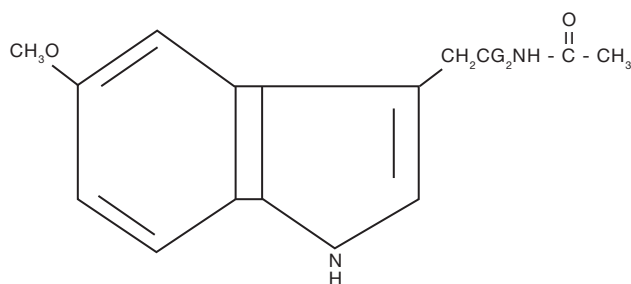


Figura 3. Estructura química de la melatonina (metoxi-N-acetil-triptamina). Tomado de Galván³.

Como se mencionó anteriormente, la MLT es mayormente secretada durante las 12 de la noche y las dos de la madrugada y en menor cantidad es secretada entre el medio día y las dos de la tarde. Una vez sintetizada es liberada a la circulación, y sus niveles plasmáticos constituyen un buen indicador de su producción; en cuanto a su excreción la mayor parte de la MLT circulante es excretada a través de la orina en forma de compuestos sulfatados, como el catabolito 6-sulfatoximelatonina (6-SMT) que resulta de su catabolización en el hígado, sólo una pequeña porción será eliminada de forma libre³.

La biosíntesis de la MLT sufre variaciones por la acción de distintas enzimas circulantes que regulan su producción, como por ejemplo la N-acetil-trans-

ferasa, cuya acción regula la secreción de N-acetil serotonina, así como por la hidroxindol-O-metil-transferasa, que influye en la velocidad de síntesis de la monoaminoxidasa (MAO)⁴.

Adicionalmente, una de las características fisiológicas más importantes de la MLT es su alta liposolubilidad, lo que permite que sea rápidamente absorbida cuando se administra por cualquier vía, pudiendo atravesar todas las barreras biológicas y llegar hasta cualquier compartimiento celular para prevenir el daño oxidativo⁴. La estructura química de la MLT se muestra en la figura 3.

Efectos biológicos de la melatonina

La MLT es capaz de ejercer funciones a través de diferentes mecanismos, actuando inclusive, directamente dentro de las células. En este sentido hay autores que sostienen que la MLT desde el punto de vista clínico tiene funciones como antioxidante y depurador de radicales libres, acciones sobre el sistema inmune, acciones oncostáticas, estimulador de formación ósea e incluso ha sido empleada en la sedación odontológica⁵.

Antioxidante y depurador de radicales libres

La propiedad de la MLT como uno de los principales antioxidantes del organismo fue descrita por primera vez por Ianas *et al.*⁶, y luego corroborada por muchos estudios con modelos experimentales. La MLT posee la capacidad de eliminar, depurar o neutralizar radicales libres^{2,5,7}, principalmente el radical hidroxilo (HO•), así como también radicales peroxilo (ROO•), peróxido de hidrógeno (H₂O₂), óxido nítrico (NO•) y peroxinitritos (ONOO⁻)⁵.

La elevada capacidad de difusión de la MLT permite explicar su gran eficacia como antioxidante natural. Por tratarse de una molécula muy lipofílica, esta hormona es capaz de atravesar cualquier membrana celular u organelas subcelulares. Esta caracte-

rística es una gran ventaja ya que le otorga a la MLT la capacidad de ejercer su acción en todas partes del organismo. Igualmente se ha reportado que posee un potencial redox muy alto, de alrededor 0,74 V, esto le permite tener la capacidad de ceder un electrón para reducir cualquier molécula que este a su alcance⁸.

La propiedad de la MLT para neutralizar los radicales libres se debe fundamentalmente a que cede un electrón al radical, eliminando su elevada reactividad, y por lo tanto su toxicidad⁷. De esta manera algunos autores afirman que la melatonina se convierte en un radical denominado radical catión indolilo, para posteriormente reaccionar con un radical anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) precursor del $HO\cdot$, para generar el metabolito no enzimático de la melatonina, la N-acetil-N²-formil-5-metoxiquinurenamina (aFMK), que luego será eliminada por la orina⁷.

Esta propiedad de la MLT como neutralizador y depurador de radicales libres, es a su vez complementado por el efecto estimulante que ejerce sobre algunas enzimas celulares y que poseen también propiedad antioxidante. Dentro de éstas se encuentran la superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y glutatión reductasa (GRd)⁷. Por lo tanto, su propiedad de estimular enzimas antioxidantes y por ser una molécula muy lipofílica capaz de actuar en todos los niveles celulares, hacen a la MLT el más eficaz de los antioxidantes endógenos conocidos⁷.

Inmunomodulador

Algunos estudios han reportado la existencia de una estrecha relación entre la MLT y la función del sistema inmunológico^{5,7}, ya que en muchas situaciones en las que se produce una inhibición en la producción de MLT se observan estados de inmunosupresión en los sujetos estudiados y que este estado desaparece cuando se administra la hormona. Sin embargo, poco se conoce sobre la influencia que ejerce la MLT sobre las citoquinas del sistema inmune, e incluso sobre la utilización terapéutica de la MLT para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes.

Estudios relacionados con la acción de la MLT sobre las citoquinas, específicamente de IL-2, arrojan una asociación con la liberación de ambas durante la noche⁷, ya que la glándula pineal estimula la producción endógena de IL-2, este aumento nocturno de las concentraciones de IL-2 se debe a la acción promotora de la MLT, cuya liberación también aumenta durante periodos de oscuridad⁷.

Con respecto a la acción de la MLT sobre otros elementos del sistema inmune, se ha señalado que la MLT es capaz de activar los linfocitos CD4+, aumentando la producción de IL-2 y IFN- γ , lo que podría sugerir que esta hormona puede estar implicada en la regulación de las funciones inmunes modulando la actividad de las células CD4 y monocitos⁷.

Estimulador de formación ósea

Esta propiedad de la MLT ha sido estudiada tanto en el área médica como odontológica, reportándose su acción sobre el metabolismo óseo⁵, en primer lugar a nivel de los osteoclastos, siendo capaz de inhibir su actividad, ya que ésta hormona bloquea la unión del receptor RANKL, a nivel de los osteoblastos con el receptor RANK a nivel del osteoclasto, bloqueando la proliferación osteoclastica, y por lo tanto la reabsorción ósea. Esta propiedad de inhibir la reabsorción ósea se debe a la acción antioxidante y depuradora de radicales libres que posee la MLT³. Simultáneamente, esta hormona aumenta la producción de osteoprotegerina (OPG) a nivel osteoblástico, la OPG en situaciones normales es la que bloquea la unión RANKL/RANK⁷.

En relación con la estimulación de formación ósea algunas investigaciones han reportado el importante papel de la MLT en la formación de hueso, ya que a concentraciones micromolares, la MLT estimula la proliferación y la síntesis de fibras de colágeno tipo I en osteoblastos humanos *in vitro*⁹. Otros autores han concluido que la MLT es capaz de promover la diferenciación de los osteoblastos y la mineralización de la matriz ósea, y que por ende esta hormona cumple un rol esencial en la regulación del crecimiento óseo¹⁰. Igualmente plantean

que la MLT aumenta la expresión génica de la sialoproteína ósea y de otros marcadores proteicos de hueso, incluyendo la fosfatasa alcalina, la osteopontina y la osteocalcina, de una manera dosis dependiente, provocando una disminución del tiempo de diferenciación de los osteoblastos que en condiciones normales ocurre en 21 días, reduciendo este tiempo a 12 días⁷.

Asimismo, los resultados de algunas investigaciones sugieren que la MLT puede contribuir a la regeneración del hueso alveolar a través de la estimulación de la producción de colágeno tipo I, y la modulación de la actividad osteoblástica y osteoclástica¹¹. En este sentido, se ha reportado que la MLT aplicada directamente acelera la diferenciación de los osteoblastos humanos, así como también en roedores y pollos, por lo que se propone que la MLT podría ser aplicada como un agente farmacéutico para promover la regeneración ósea¹².

Melatonina en cavidad bucal

Luego de su liberación, la MLT llega a la cavidad bucal a través de las glándulas salivales, donde se filtra desde la circulación general³. Por tal razón, es posible considerar las implicaciones locales que podría tener a nivel odontológico. La relación existente entre los radicales libres y algunos procesos orales, como por ejemplo la enfermedad periodontal, plantea a la MLT como una alternativa eficaz contra el ataque oxidativo a los tejidos periodontales, reduciendo la gran cantidad de especies reactivas de oxígeno que se libera durante los procesos inflamatorios crónicos³.

Melatonina en periodoncia e implantología

El uso de la MLT en periodoncia se ha centrado principalmente en sus propiedades protectoras como antioxidante frente a los radicales libres ge-

nerados durante los procesos inflamatorios crónicos característicos de la enfermedad periodontal. Se ha reportado que las especies reactivas de oxígeno inherentes del stress oxidativo son las responsables de gran parte de los daños que ocurren en los tejidos periodontales, este aumento en la liberación de radicales libres está relacionado con una disminución de la función defensiva de antioxidantes en los tejidos; sin embargo, poco se ha estudiado sobre la relación de la enfermedad periodontal y los niveles de MLT endógena. Los escasos estudios que reportan esta relación han asociado niveles altos de MLT en saliva de sujetos sanos¹³, además reportan, la presencia de la MLT en el tejido gingival, asegurando que los niveles de MLT endógena se reducen en los tejidos gingivales de pacientes con periodontitis crónica.

Asimismo, en estudios de periodontitis crónica experimental inducida en modelos animales, se ha demostrado que la administración sistémica de la MLT produce una disminución de las citoquinas proinflamatorias, además es capaz de reducir el estrés oxidativo, así como también contribuye en la reducción del grado de destrucción de los tejidos periodontales. Este estudio concluyó que mediante la inhibición de los efectos inflamatorios y la restauración de los antioxidantes es posible contrarrestar los daños ocasionados por la enfermedad periodontal¹⁴.

De forma similar, investigaciones realizadas en animales han intentado demostrar el efecto de la MLT como un agente capaz de inhibir la reabsorción ósea que ocurre en la periodontitis, tal es el caso de un estudio realizado luego de inducir periodontitis por ligadura en molares de ratas Sprague Dawley¹⁵, en el que administraron MLT por vía sistémica, y valoraron los niveles séricos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, los valores de telopéptido terminal de colágeno tipo I, así como el análisis radiográfico de las muestras procesadas, concluyendo que en este modelo de periodontitis crónica experimental la MLT reduce significativamente la reabsorción ósea alveolar en la zona sujeta a estudio.

Por otra parte, en implantología se han llevado a cabo algunos estudios¹⁶ en los que se ha eva-

luado el proceso de oseointegración de implantes dentales; uno de estos fue realizado en 12 perros Beagle, en el cual se demostró el efecto de la melatonina sobre la superficie de implantes dentales luego de transcurrir 5 y 8 semanas posterior a su colocación, encontrándose que la aplicación tópica de MLT favorece la interfase implante-hueso, acelera la oseointegración y aumenta la cantidad de hueso neoformado, posterior a la colocación de los implantes dentales¹⁶. Además, en otro estudio se demostró que la MLT estimula la regeneración de hueso cortical alrededor de implantes colocados en las tibias de conejos¹⁷.

Conclusión

El uso de sustancias que puedan contrarrestar los daños ocasionados por los procesos inflamatorios propios del organismo, ha permitido que existan en el campo de la medicina y la odontología opciones

terapéuticas conocidas como terapia de modulación del huésped (TMH). La TMH abarca un grupo de sustancias destinadas a controlar los procesos inflamatorios del hospedero y la cadena de eventos que ocurren posteriormente. La mayoría de los procesos inflamatorios crónicos, inherentes a la enfermedad periodontal, se producen en respuesta a la acumulación de biopelícula dental y la colonización microbiana de bacterias periodontopatogenas, este proceso genera daños en los tejidos periodontales, que a nivel molecular produce un aumento del estrés oxidativo y la liberación de radicales libres que llevan finalmente a la destrucción del colágeno y pérdida ósea, por lo que en función a la evidencia consultada sobre su síntesis y capacidad de distribución en cavidad bucal¹⁸, es posible ubicar a la melatonina dentro del grupo de sustancias que actúan como agentes de modulación de la respuesta del hospedero, por su excelente papel como antioxidante, capaz de favorecer los procesos de remodelado y neoformación ósea.

Referencias

1. Tiskow G. Perspectivas clínicas y experimentales en el uso de la hormona melatonina como antioxidante celular. Trabajo de ascenso. Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado. Barquisimeto, Venezuela, 2005.
2. Arana C. Melatonina, estrés oxidativo y oseointegración en la cavidad oral. Tesis doctoral. Universidad de Granada. Granada, España, 2006.
3. Guardia J. Estudio histomorfométrico sobre el comportamiento de la melatonina en los procesos de oseointegración implantológica. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. Granada, España, 2008.
4. Galván T, Barrilao G, García M, Ochoa J, Ocaña J. Antioxidantes y ejercicio físico: funciones de la melatonina. *Rev Andal Med Deporte*, 2008; 1(2):61-72.
5. Cutando A, Calvo J, Guardia J. La melatonina, aspectos clínicos en odontología. *JADA*, 2009; 4(5): 244-249.
6. Ianas Q, Olnescu R, Badescu I. Melatonin involvement in oxidative stress. *Rom J Endocrinol*, 1991; 29:147-153.
7. Gómez C. Hormona de crecimiento y melatonina en la oseointegración de implantes dentales. Tesis doctoral. Universidad de Granada. Granada, España, 2009.
8. Costa E, Lopes R, Lamy M. Permeability of pure lipid bilayers to melatonin. *J Pineal Res*, 1995; 19:123-126.
9. Nakade O, Koyama H, Arijji H, Yajima A, Kaku T. Melatonin stimulates proliferation and type I collagen synthesis in human bone cells in vitro. *J Pineal Res*, 1999; 27:106-110.
10. Roth J, Kim B, Lin W, Cho M. Melatonin promotes osteoblast differentiation and bone formation. *J Biol Chem*, 1999; 274(31):22041-22047.

11. Cutando A, Gomez-Moreno G, Arana C, Acuña D, Reiter R. Melatonin: Potencial functions in the oral cavity. *J Periodontol*, 2007; 78: 1094-1102.
12. Satomura K, Tobiume S, Tokuyama R, Yamasaki Y, Kudoh K, Maeda E et al. Melatonin at pharmacological doses enhances human osteoblastic differentiation in vitro and promotes mouse cortical bone formation in vivo. *J Pineal Res*, 2007; 42(3):231-239.
13. Balaji T, Vasanthi H, Rao S. Gingival, plasma and salivary levels of melatonin in periodontally healthy individuals and chronic periodontitis patients: a pilot study. *J Clin Diagn Res*, 2015; 9(3): ZC23-ZC2.
14. Kara A, Akman S, Ozkanlar S, Tozoglu U, Kalkan Y, Canakci CF et al. Immune modulatory and antioxidant effects of melatonin in experimental periodontitis in rats. *Free Radic Biol Med*, 2013; 55: 21-26.
15. Arabacı T, Kermen E, Özkanlar S, Köse O, Kara A, Kızıldağ A et al. Therapeutic effects of melatonin on alveolar bone resorption after experimental periodontitis in rats: a biochemical and immunohistochemical study. *J Periodontol*, 2015; 86(7):874-881.
16. Guardia J, Gómez G, Ferrera J, Cutando A. Evaluation of effects of topic melatonin on implant surface at 5 and 8 weeks in beagle Dogs. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2011; 13(4): 262-268.
17. Calvo J, Ramírez M, Gómez G, Maté J, Delgado R, Guardia J et al. Melatonin stimulates the growth of new bone around implants in the tibia of rabbits. *J Pineal Res*. 2010; 49(4): 356-363.
18. Reiter R, Rosales-Corral S, Liu XY, Acuna-Castroviejo D, Escames G, Tan D. Melatonin in the oral cavity: Physiological and pathological implications. *J Periodontal Res*. 2014; 50: 9-17.