

Melatonina, lactancia materna y sueño: revisión del tema.

Melatonin, breastfeeding and sleep: topic review.

*Dra. María Olga Retamal Rosales**, *Dra. Claudia Riffo Allende***, *Dr. Tomás Mesa Latorre***

Resumen. Se revisa en el binomio madre-recién nacidos o/y lactantes, los diferentes ritmos circadianos, especialmente del sueño, la secreción de melatonina y las características de la leche materna. Se aconseja manejo para evitar la cronodisrupción.

Abstract. It is reviewed in the binomial mother-newborns or/and infants, the different circadian rhythms, especially sleep, melatonin secretion and the characteristics of breast milk. Handling is advised to avoid chrono disruption.

Está bien establecida la recomendación de la lactancia materna, con beneficios tanto para el lactante como para la madre. La Academia Americana de Pediatría recomienda la leche materna como la mejor fuente de alimentación, ya que ofrece defensa contra una amplia variedad de enfermedades médicas, que pueden comenzar en diferentes momentos a lo largo de la vida de un individuo; a través del traspaso de anticuerpos, inmunoglobulinas y antioxidantes. Además durante los primeros meses, y en especial en la toma nocturna de una neurohormona antioxidante potente, como lo es la melatonina, con múltiples características y acciones que se expondrán a lo largo del desarrollo de este tema.

Como introducción es importante señalar algunos aspectos acerca de la

cronobiología, ciencia que estudia los ritmos biológicos que ocurren de forma periódica, y que explica fenómenos como el ciclo circadiano que oscila en torno a las 24 hrs., y cómo estos influyen en nuestro organismo; la alternancia entre el día y la noche de las diferentes funciones de este, supone un aprovechamiento óptimo de nuestra energía. Así, mientras estamos en vigilia, nuestro cuerpo trabaja para llevar a cabo procesos como los digestivos, la actividad locomotora o la atención. Por la noche, mientras dormimos, la energía es utilizada para otras actividades como es el sueño o la activación del sistema inmunitario, el cual trabaja intensamente durante la noche. Entre los factores naturales de nuestro cuerpo que producen ritmos circadianos están los genes período y criptocromo,

* Fellow Sueño Pediátrico.

** Neurólogo Pediatra. Especialista en Sueño.

Centro del Sueño. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a Dra. María Olga Retamal: olguitaretamal@gmail.com

los cuales codifican las proteínas que se acumulan en el núcleo de las células en la noche y que disminuyen en el día¹.

Para que todos estos fenómenos se lleven a cabo de una forma rítmica y en perfecta concordancia con el ambiente exterior, el organismo debe disponer de un reloj biológico interno que esté permanente informado de lo que ocurre fuera del cuerpo. Para ello contamos con un sistema circadiano, que se basa en un conjunto de estructuras, cuya misión consiste en organizar los ritmos de determinados procesos fisiológicos para que presenten una alternancia día/noche. La base de este sistema la forman 2 núcleos supraquiasmáticos (NSQ) del hipotálamo, que reciben información ambiental a través de la luz que penetra en la retina. Una vez procesada esta señal, a través de fibras simpáticas, envían información a la glándula pineal, responsable de la síntesis y liberación durante el período de oscuridad de melatonina².

Esta hormona, que alcanza su máxima concentración a las 2:00 horas, es responsable de sincronizar los ritmos circadianos, como es el caso de los ritmos inmunitarios o el del sueño/vigilia³.

En el desarrollo de estos ritmos circadianos del lactante, son de vital importancia los patrones de actividad que constituyen la representación crítica de la sincronía fisiológica de la pareja madre-hijo, como predictores de la autorregulación posterior del lactante. La madre se constituye en el primer “zeitgeber” del lactante y puede manipular el medio ambiente donde éste se desarrolla, especialmente la exposición a la luz y, al mismo tiempo y de manera recíproca, la actividad del lactante modifica los ritmos circadianos de la madre.

Esta interacción sincrónica madre-hijo es un precursor básico de la organización e integración fisiológica, cognitiva, emocional y conductual del lactante y, especialmente, de sus ritmos circadianos. En ese sentido y con estudio mediante actigrafía, la correlación postnatal precoz adecuada y rítmica entre madre e hijo se asocia a un tipo de patrón diurno rítmico del niño, mientras que alteraciones en esta sincronización, se relacionan con dificultades de alimentación y a un desarrollo de ritmos circadianos y patrón de sueño erráticos.

Pocos estudios han examinado el desarrollo longitudinal de los ritmos circadianos del lactante, así como los cambios paralelos que se producen en los ritmos circadianos de la madre o la coordinación entre ambos, a pesar de que la coordinación temporal del lactante y su madre representa un claro ejemplo de sincronía biológica, un elemento básico para una adecuada interacción entre ambos y uno de los fundamentos de la capacidad de autorregulación del lactante. Durante las primeras etapas de la vida, el binomio madre-hijo es un claro ejemplo del concepto de “sistema adaptativo complejo”, constituyendo una red dinámica de sistemas que actúan en paralelo de manera interconectada y que se complementan mutuamente; de manera que, un sistema (el/la niño/a) no puede ser entendido sin la presencia del otro (la madre) y sus interrelaciones.

Así pues, los ritmos del sueño varían según el ambiente en el que se desarrolla el niño y según los ritmos transmitidos por los cuidadores. Así, se ha estudiado el desarrollo del ritmo circadiano de vigilia/sueño mediante actigrafía realizada en lactantes con el mismo ambiente, pero con ritmos ex-

ternos regulares o ritmos externos irregulares. A las 27 semanas de gestación, el patrón diurno de vigilia/sueño está bien establecido en los dos. Posteriormente, en el lactante, en el que desde su nacimiento se mantiene un determinado ritmo de alimentación, exposición a la luz, aparece el patrón circadiano estable muy rápidamente, mientras que en el lactante en el que, por diversas razones, los ritmos exteriores son más irregulares, se retrasa la aparición del ritmo circadiano diario. A pesar que en la semana 27 ya aparece un patrón nictameral, la variabilidad de los ritmos vigilia/sueño en el lactante con ritmos exteriores irregulares es mayor. De manera que, la maduración de los patrones es diferente como respuesta a la irregularidad de los ritmos externos, si bien desconocemos la varianza de la aparición del ritmo circadiano atribuible a las diferencias genéticas y/o al comportamiento ambiental⁴.

Teniendo en cuenta estos factores, la mayoría de los estudios coinciden en que el desarrollo de los ritmos de sueño-vigilia y de temperatura durante las 24 horas, se instalan aproximadamente desde la edad de 3 meses, con una disminución significativa de la media de 24 horas de la temperatura de la piel a los 3 meses de edad y la aparición de ritmo de temperatura entre las 10 y las 12 semanas de edad. Además, van disminuyendo los ritmos ultradianos (de menos de 20 horas) y aumentando paulatinamente los componentes circadianos, hasta alcanzar a los 5-6 meses de edad, un ritmo circadiano de una manera paralela a la maduración de determinadas estructuras del Sistema Nervioso Central, y previa al establecimiento del ritmo circadiano de la vigilia/sueño.

En la Tabla 1 se muestra la edad de

consolidación de diferentes ritmos circadianos, en el lactante desarrollado en un ambiente rítmico.

La influencia de factores externos (tipo de alimentación, desarrollo del vínculo, horas y momento de la exposición a la luz y el tipo de la misma), están todavía por dilucidar, aunque es de suponer que su relevancia no será pequeña⁵.

Los ritmos circadianos de los prematuros son menos robustos que los que muestran los controles de la misma edad cronológica, caracterizándose por presentar una menor regularidad, mayor fragmentación y menor amplitud que los controles. Sin embargo, la mayoría de estas diferencias desaparecen cuando se corrige la edad de los prematuros, con la excepción de la persistencia del adelanto de la hora del sueño nocturno al mes y los 3 meses, y de la hora de la siesta a los 6 meses⁶.

Por otra parte, cabe señalar que la leche humana es un fluido que se va modificando tanto a lo largo de la lactancia como durante las horas del día, facilitando de esta forma la adaptación a la vida extrauterina del recién nacido. El estudio de sus variaciones nutricionales circadianas no sólo ayuda a profundizar en su influencia para el desarrollo del bebé, sino que nos abrirá la puerta de lo que debe ser una crononutrición perfecta en todos los momentos de la vida.

Se ha observado en la leche materna valores máximos al atardecer del péptido inductor del sueño, cortisol, sodio y potasio, folatos y lípidos. En cambio, cobre, cinc, hierro y lactosa presentan sus máximos valores al amanecer. Por su parte, los aminoácidos aspártico, alanina, glutamina, treonina y gluta-

Tabla 1. Edad de consolidación de diferentes ritmos circadianos

	Semanas							Meses							Años		
	1	2	3	4	5	6	7	2	3	4	5	6	7	1	2	3	
Frecuencia cardíaca	██████████																
Frecuencia respiratoria	██████████																
Temperatura	██████████																
Presión arterial sistólica	██████████																
Sueño/vigilia	██████████																
Diuresis	██████████																
Extracción Na, K, Urea	██████████																
Filtración glomerular	██████████																
Extracción creatinina	██████████																
Reabsorción tubular	██████████																
Resistencia eléctrica piel	██████████																
Mitosis cutánea	██████████																
Sideremia	██████████																
Melatonina	██████████																
Cortisol	██████████																

Madrid J.A, Pin Arboledas G, Ferrández Gomariz M C. Organización funcional del sistema circadiano humano. Desarrollo del ritmo circadiano en el niño. Alteraciones del ritmo vigilia-sueño..Síndrome de retraso de fase. *Pediatr Integral* 2018; XXII (8): 385 –395.

mato, alcanzan su concentración máxima al principio de la tarde.

Diferentes nutrientes que intervienen en la regulación de los ritmos circadianos, presentan variaciones circadianas en la leche materna. Así, el aminoácido esencial triptófano, muestra un ritmo circadiano con máximos niveles a las 3:00 horas⁷. Este aminoácido es precursor del neurotransmisor serotonina y de la hormona melatonina, ambas sustancias con un importante rol en la fisiología del sueño⁸.

La melatonina, principal sincronizador de los ritmos sueño/vigilia, eleva sus concentraciones por la noche en este fluido, y empiezan a decrecer al comenzar el día para mantenerse muy bajos durante todo el período de luz⁹.

Hasta la fecha, la melatonina y el cortisol son las hormonas mejor estudiadas en relación con comunicación de ritmos circadianos entre madre y feto. Por ejemplo, ratas embarazadas exhiben niveles elevados de melatonina en la fase nocturna, en comparación con las hembras no embarazadas. La melatonina en ratas embarazadas reveló que se transmite al feto a través del cordón umbilical y ésta desciende al segundo día postparto, a niveles basales previo a embarazo. Un cambio similar en perfil se ha demostrado para los patrones de melatonina humana en la madre gestante.

Existe una fuerte evidencia de que la melatonina materna puede influir en el ritmo circadiano fetal. Ya estarían presentes receptores de melatonina el día

18 de gestación en ratas, un día antes de la neogénesis en el núcleo supraquiasmático, y en humanos durante la semana 19 de gestación. En ratas, los receptores de melatonina se propagan a través de los tejidos fetales y la placenta¹⁰.

Se ha demostrado que, además de la luz, la lactancia materna en humanos es otro parámetro de sincronización importante del sistema circadiano del recién nacido, en los primeros días después del nacimiento. Los estudios en humanos han demostrado que la leche materna contiene varios componentes, que pueden servir como reguladores del circadiano del bebé.

La leche materna contiene altas concentraciones de cortisol, tirosina y factores inmunes como citoquinas, durante la fase luminosa del día, mientras que la leptina, la melatonina y el triptófano son altos durante la fase nocturna¹¹.

En consecuencia, los niños alimentados con fórmula podrían mostrar un desarrollo diferente en su reloj circadiano, debido a la falta de los componentes humorales maternos mencionados anteriormente.

Hay estudios existentes que abordan la influencia de la leche suplementada con cortisol o melatonina, demostrando un impacto significativo de ambas hormonas en los ritmos de sueño del recién nacido y lactante menor, fragmentación del sueño y duración¹².

En una revisión se encontró que los niños alimentados con fórmula tienen niveles más bajos de 6-sulfatoximelatonina en la orina, en comparación con lactantes alimentados con leche ma-

terna. Esto sugiere que la melatonina materna secretada en el torrente sanguíneo y transferido a la leche materna cruza la barrera intestinal del bebé¹³.

La leche materna es beneficiosa debido a su contenido de una amplia gama de diferentes antioxidantes, particularmente relevante para los pacientes prematuros, que tienen un mayor riesgo de estrés oxidativo. Debe ser considerada como referente o estándar de oro de la alimentación infantil durante los primeros seis meses de vida¹⁴. Los niveles de melatonina se mantienen en leche materna congelada, demostrándose en un estudio publicado el año 2019. Se recolectaron muestras de leche materna nocturna y diurna de 13 madres sanas que amamantaban y se congelaron de inmediato. Las muestras se descongelaron a temperatura ambiente y se tomaron muestras de melatonina inmediatamente y cada hora durante 4 horas y a las 24 horas después de la descongelación. Los niveles de melatonina se midieron con el kit ELISA de saliva directa de melatonina; no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los niveles en los diferentes puntos temporales. Los niveles de melatonina en la leche diurna fueron significativamente más bajos que los niveles nocturnos, se concluyó que la melatonina es estable en la leche humana durante al menos 4 horas después de la descongelación e incluso hasta 24 horas¹⁵.

La melatonina es una enzima antioxidante clave, con múltiples acciones como antioxidante directo e indirecto. Ésta seguiría una tendencia bifásica con un pick en el día 14 posparto. Un estudio demostró que la melatonina disminuyó a lo largo del período de lactancia, con la concentración más

alta en calostro, y evidenciaron concentraciones más altas durante la noche, tanto en recién nacidos de término como en prematuros¹⁶.

Se sabe que el sueño materno se interrumpe con despertares frecuentes, y se producen patrones de sueño perturbados durante los primeros 7 días después del parto, con mejoría alrededor del día 20. Por lo tanto, es posible sugerir menor concentración de melatonina en leche materna de mujeres con peor sueño. En cuanto a la relación entre los biomarcadores de estrés oxidativo y el período de lactancia, se ha encontrado una disminución de la peroxidación lipídica a lo largo del primer mes¹⁷.

Estudios han demostrado que la melatonina tiene un ritmo circadiano claro, tanto en la leche materna prematura como en la leche materna, en diferentes etapas de lactancia. El nivel máximo de melatonina en leche humana fue más alto en el calostro, y luego en la leche de transición y en leche madura, disminuyendo considerablemente durante el primer mes después del nacimiento. En comparación con la leche de gestación a término, en el prematuro la leche recibida por su madre tenía una mayor concentración máxima de melatonina, especialmente en el calostro, lo que puede beneficiar prematuramente a bebés durante los primeros años de vida, cuando son extremadamente vulnerables¹⁸.

En comparación con la leche de gestación a término, la leche de gestación prematura tuvo una mayor concentración máxima de melatonina en todas las pruebas. De hecho, al ser un agente neuroprotector potencial, se encontró que la melatonina reduce lesiones cerebrales y sus consecuencias duraderas

después de fenómenos hipoxico-isquémicos y daño oxidativo en cerebros de ratas inmaduras¹⁹.

Además, también se encontró que la suplementación con melatonina mejora tanto la inflamación neonatal y relacionada a injuria cerebral en ratas, como la reacción inflamatoria y muerte celular de la sustancia blanca en ovejas fetales prematuras y casi a término después de la oclusión del cordón umbilical²⁰.

CONCLUSIÓN

Si bien el desarrollo de los ritmos circadianos es innato y endógeno, el papel materno como elemento zeitgeber durante el último trimestre del embarazo, junto con el entorno durante los primeros 4 a 6 meses de edad del recién nacido, es básico para el buen desarrollo de la ritmicidad del lactante²⁰.

Es bien sabido que la lactancia materna tiene muchos beneficios para la salud del recién nacido, promoviendo desarrollo y proporcionando protección contra las morbilidades perinatales y a largo plazo. La capacidad de la leche materna para prevenir enfermedades está relacionada con la amplia gama de factores bioactivos que contiene: hormonas, antioxidantes, factores de crecimiento e inmunoglobulinas, entre otros, que tienen funciones reguladoras e inmunes²¹.

Los antioxidantes de la leche materna se reducen a lo largo del período de lactancia, probablemente reflejando menores necesidades con el desarrollo infantil y adaptación al entorno extrauterino. La relación negativa entre los antioxidantes de la leche materna y la edad gestacional, proporcionando ni-

veles más altos a los bebés con menor grado de maduración, y apoya la opinión de que los recién nacidos prematuros serán protegidos con leche materna de sus madres.

La edad materna no compromete la concentración de antioxidantes en general en la leche materna, con la excepción de la melatonina. Dado el importante papel de esta neurohormona como sustancia antioxidante e inductora del sueño, este hecho podría tenerse en cuenta.

Por todo lo anteriormente expuesto, y debido a las múltiples propiedades de la leche materna como factor cronobiológico para el o la recién nacido/a, en especial por el traspaso de melatonina en la toma de la madrugada temprana, es un factor más para su recomendación durante los primeros meses de vida. Es fundamental que la madre mantenga idealmente una buena higiene de sueño, para no generar en ella cronodisrupción que impacte en el recién nacido alimentado con pecho materno.

En un segundo tiempo sería relevante abordar cómo el apego, estado anímico materno y privación de sueño en la madre, afecta su propia cronobiología, y con esto la producción de melatonina que se traspasa al recién nacido, no siendo por ahora el objetivo de esta revisión, pero sin duda es un tema muy importante a abordar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. www.nigms.nih.gov
2. Alaasam VJ et al. Environ Pollut. 2021 PMID: 33838441
3. Madrid JA, Rol de Lama A. Cronobiología básica y clínica. Madrid: Editec Red; 2006
4. Ardura J, et al. Desarrollo del sistema circadiano en el R.N. En: Cronobiología Básica y Clínica. Ed: J.A. Madrid, A. Rol del Lama. Madrid 2006
5. Madrid J.A, Pin Arboledas G, Ferrández Gomariz M C. Organización funcional del sistema circadiano humano. Desarrollo del ritmo circadiano en el niño. Alteraciones del ritmo vigilia-sueño. Síndrome de retraso de fase. *Pediatr Integral* 2018; XXII (8): 385 –395
6. Silvia Fuentes Hernández. Estudio de maduración de los ritmos circadianos de temperatura y movimiento en prematuros, como marcadores precoces del desarrollo neurológico. Tesis Doctoral. Universidad de Murcia. 2017
7. Cubero J, Valero V, Sánchez J, Rivero M, Parvez H, Rodríguez AB, et al. The circadian rhythm of tryptophan in breast milk affects the rhythms of 6-sulfatoxymelatonin and sleep in newborn. *Neuroendocrinology Letters* 2005; 26:657-61
8. Cubero J, Valero V, Sánchez J, Rivero M, Rodríguez AB, Barriga C. La importancia del aminoácido triptófano en la leche materna, una nueva perspectiva en el desarrollo del recién nacido. En: De Muñoz Cueto JA, editor. *Avances en Endocrinología Comparada (Vol. IV)*. Madrid: Panamericana; 2008. p. 371-5
9. Kimata H. Laughter elevates the levels of breast-milk melatonin. *J Psychosom Res.* 2007; 62:699-702
10. Reiter, R.J.; Tan, D.X.; Korkmaz, A.; Rosales-Corral, S.A. Melatonin and Stable Circadian Rhythms Optimize Maternal, Placental and Fetal Physiology. *Hum. Reprod. Update*

- 2014, 20, 293–307
11. Cannon, A.M.; Kakulas, F.; Hepworth, A.R.; Lai, C.T.; Hartmann, P.E.; Geddes, D.T. The Effects of Leptin on Breastfeeding Behaviour. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2015, 12, 12340–12355
 12. Cubero, J.; Narciso, D.; Terrón, P.; Rial, R.; Esteban, S.; Rivero, M.; Parvez, H.; Rodríguez, A.B.; Barriaga, C. Chrononutrition Applied to Formula Milks to Consolidate Infants' Sleep/Wake Cycle. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2007, 28, 360–366
 13. Olejniczak I et al. Circle(s) of Life: The Circadian Clock from Birth to Death. *Biology* 2023, 12, 383. <https://doi.org/10.3390/biology12030383>
 14. Sánchez C. L et al. Evolution of the circadian profile of human milk amino acids during breastfeeding, *J Appl Biomed.* 11: 59–70, 2013
 15. Molad M. et al. Melatonin Stability in Human Milk. *Melatonin Stability in Human Milk. Breastfed Med* 2019 Nov;14(9):680-682. doi: 10.1089/bfm.2019.0088. Epub 2019 Aug 5.
 16. Qin, Y.; Shi, W.; Zhuang, J.; Liu, Y.; Tang, L.; Bu, J.; Sun, J.; Bei, F. Variations in melatonin levels in preterm and term human breast milk during the first month after delivery. *Sci. Rep.* 2019
 17. Gila-Díaz A. Influence of Maternal Age and Gestational Age on Breast Milk Antioxidants During the First Month of Lactation. *Nutrients* 2020, 12, 2569
 18. Yishi Qin et al. Variations in melatonin levels in preterm and term human breast milk during the first month after delivery. *Nature Research.* (2019) 9:17984
 19. Sinha, B. et al. Protection of melatonin in experimental models of newborn hypoxic-ischemic brain injury through MT1 receptor. *J Pineal Res* 64, <https://doi.org/10.1111/jpi.12443> (2018)
 20. Carloni, S. et al. Melatonin modulates neonatal brain inflammation through endoplasmic reticulum stress, autophagy, and miR-34a/silent information regulator 1 pathway. 2016, *J Pineal Res* 61, 370–380
 21. Madrid J.A, Pin Arboledas G, Ferrández Gomariz M C. Organización funcional del sistema circadiano humano. Desarrollo del ritmo circadiano en el niño. Alteraciones del ritmo vigilia-sueño. Síndrome de retraso de fase. *Pediatr Integral* 2018; XXII (8): 385 –395.