



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS SOCIALES
CARRERA DE PSICOLOGÍA

**Caracterización de estudios sobre el uso de Melatonina y sus agonistas en el
tratamiento del Trastorno Afectivo Bipolar: Una Revisión de Alcance**

Memoria para optar al título de psicóloga

Autora

Alejandra Rossi

Una firma manuscrita en tinta azul que parece decir 'AR'.

Profesora patrocinante

Margarita Bórquez

Una firma manuscrita en tinta azul que parece decir 'Margarita Bórquez'.

Diciembre, 2022

Caracterización de estudios sobre el uso de Melatonina y sus agonistas en el tratamiento del Trastorno Afectivo Bipolar: Una Revisión de Alcance

Alejandra Rossi*

Palabras:; Tablas: 2; Figuras: 1

***Autor correspondiente**

Alejandra Rossi

Centro de Estudios en Neurociencia Humana y Neuropsicología, Facultad de Psicología,
Universidad Diego Portales. Santiago, Chile.

Vergara 275, Santiago, Región Metropolitana

+56 998889682

alejandra.rossi@udp.cl

Resumen

El trastorno afectivo bipolar (TAB) es un trastorno psiquiátrico crónico con recaídas y remisiones. Alteraciones del sueño y del ritmo circadiano persisten durante los episodios agudos del estado de ánimo del trastorno y durante la eutimia. Aunque el potencial de tratamiento de hipnótico es aparente, no se conocen bien los agentes que podrían usarse para controlar los trastornos del sueño en TAB. Del mismo modo, la melatonina y los medicamentos con un mecanismo de acción agonista del receptor de la melatonina pueden tener un potencial cronoterapéutico para el tratamiento de personas con el trastorno, pero el impacto de estas sustancias en el sueño y los ritmos circadianos y los síntomas centrales en BD no está claro.

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión de alcance que evalúe la evidencia actual sobre el uso de melatonina/agonistas del receptor de melatonina en tratamientos o intervenciones en personas diagnosticadas con TAB.

Para esto se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Web of Science y Scopus de estudios empíricos publicados en revistas científicas con revisión de pares, realizados con personas diagnosticadas con TAB, que incorporen la melatonina o fármacos agonistas de melatonina como tratamiento y que estuvieran publicados hasta agosto de 2022.

Un total de dieciséis estudios fueron incluidos. Los estudios sugirieron efectos de tratamiento beneficiosos para los síntomas de trastornos del sueño, depresión y manía y efectos secundarios (e.g., síndrome metabólico). Sin embargo, hubo una heterogeneidad importante entre los estudios y las características de los pacientes.

Pocos estudios evaluaron de manera rigurosa el sueño y ninguno examinó cuantitativamente la melatonina endógena patrones u otros ritmos circadianos. La melatonina puede ser un candidato prometedor para el tratamiento complementario en el manejo de algunos síntomas y efectos secundarios en el TAB. Sin embargo, estudios con tamaños de muestra más grandes y con diseños de ensayos basados en la cronobiología son necesarios para confirmar la eficacia de la melatonina y sus agonistas.

PALABRAS CLAVE: Trastorno afectivo Bipolar, Melatonina, ritmos circadianos

Introducción

Los ciclos ambientales que se repiten a diario resuenan en la Tierra y tienen una profunda influencia en múltiples niveles; desde los ritmos de expresión genética en órganos y células individuales, incluyendo tanto temperatura corporal central, como los ritmos cerebrales, la producción de hormonas, la regeneración celular, el ánimo y otras actividades biológicas (Deep et al., 2018; Foster & Kreitzman, 2017; Golovkin & Maliszewicz, 2012; Neumann et al., 2019; Walker et al., 2020). En promedio, los humanos adultos duermen alrededor de un tercio de sus vidas. Sin duda, el sueño es importante y tiene muchos efectos positivos en nuestra salud. El sueño tiene muchos propósitos, incluida la reparación de tejidos, la consolidación de la memoria y el mantenimiento de la homeostasis sináptica, además de conservar la energía (Bushey et al. 2011; Tonomi and Cirelli 2014; Schmidt 2014). Todavía queda mucho por aprender sobre cómo funciona el sueño tanto en la salud como en la enfermedad, incluso si algunos componentes del sueño ya han sido estudiados (Haspel et al. 2020). La prevalencia de problemas de sueño ha aumentado considerablemente (Gominak and Stumpf 2012). La ansiedad causada por la pandemia por coronavirus (COVID-19) ha empeorado los problemas para dormir (Sher 2020).

Cada vez está más claro el impacto fisiológico y comportamental de los ritmos circadianos. Las anomalías crónicas del sueño provocan problemas gastrointestinales, mentales y neurológicos a largo plazo (Grundgeiger et al. 2014; Hyun et al. 2019), mientras que los episodios agudos de privación del sueño pueden afectar la presión arterial (Meng et al. 2013). En el sistema endocrino, por ejemplo, los ritmos circadianos modulan la actividad del eje hormonal, proporcionando señales de tiempo sistémicas a los principales procesos fisiológicos (Gamble et al. 2014; Hastings et al. 2007; Hirotsu et al. 2015). Por otro lado, las hormonas actúan como mediadoras entre las distintas partes de la red de los ritmos circadianos y transmiten información sobre el estado del cuerpo a los centros circadianos del cerebro (Abe et al., 2002; Bedrosian et al., 2016). La alteración de esta diafonía circadiana-endocrina tiene un impacto negativo en el bienestar y favorece el desarrollo de diversos complejos de enfermedades, que van desde la infertilidad hasta los trastornos metabólicos y psiquiátricos (Lamont et al., 2007; Walker et al., 2020; Wulff et al., 2010). Al mismo tiempo, la disfunción endocrina altera la sincronía circadiana, afectando a otros múltiples sistemas

biológicos y aumentando el riesgo de patologías secundarias (Baron & Reid, 2014; Moore-Ede et al., 1983; Wilking et al., 2013).

El interés por la relación entre el sueño y los desórdenes del ánimo tiene una larga historia con miles de artículos publicados desde mediados del siglo XIX. Por ejemplo, el estudio sobre modificadores estacionales del ánimo, así como el cambio diurno del estado de ánimo y el despertar temprano por la mañana en la depresión (Partonen, 2009; Rohan & Rough, 2017; Rosenthal et al., 1984; Saleh et al., 2009) se han incorporado como categoría diagnóstica (i.e., Desorden Afectivo Estacional) a métodos de diagnóstico reconocidos como el DSM-V (American Psychiatric Association, 2014) y el CIE-11 (Organización Mundial de la Salud, 2019).

Cronobiología y Trastorno Afectivo Bipolar

El Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) es una enfermedad mental crónica y grave. En general se acepta una prevalencia del 1 al 2% de la población, independientemente del grupo étnico (Berk et al., 2004; Müller-Oerlinghausen et al., 2002; Romo-Nava & McElroy, 2020). Es la quinta causa de discapacidad entre los 15 y los 44 años, según la OMS. El diagnóstico, la intervención temprana y estrategias de adherencia al tratamiento son fundamentales para mejorar el pronóstico de esta enfermedad (Berk et al., 2004; Jawad et al., 2018; Müller-Oerlinghausen et al., 2002). Por ello, una vez establecido el diagnóstico, las estrategias de manejo terapéutico impactan directamente la calidad de vida de las personas que lo sufren (IsHak et al., 2012; Michalak et al., 2005, 2006).

Investigaciones recientes han sugerido que la disfunción del ritmo circadiano tiene un impacto significativo en la regulación del estado anímico en los trastornos del ánimo, particularmente en el TAB (McCarthy et al., 2022; Panchal et al., 2022; Takaesu, 2018). La vulnerabilidad genética de los ritmos circadianos puede afectar al ciclo sueño-vigilia y a la secreción hormonal, incluyendo la dopamina y la serotonina, lo que da lugar a problemas de sueño en el TAB y a la desregulación del estado de ánimo (Kirsch & Lippard, 2020; Lohoff & Berrettini, 2010; Wartchow et al., 2023). Además, estas anomalías pueden interactuar de forma compleja y bidireccional.

En la literatura, existen diversas revisiones sistemáticas y meta-análisis respecto a la incorporación de melatonina y otros fármacos agonistas de receptores de melatonina en el tratamiento de TAB (Cools et al., 2018; De Berardis et al., 2015; De Crescenzo et al., 2017;

Faulkner & Bee, 2016; Fornaro et al., 2010; Igwe & Brigo, 2018; Kishi et al., 2019; Miola et al., 2022; Moon et al., 2022; Salva & Hartley, 2012; Srinivasan et al., 2012). Sin embargo, revisiones anteriores principalmente han estado orientadas hacia el estudio de ensayos randomizados controlados (RCT), sin considerar numerosos diseños de estudios (e.g., pre-post, caso único) que pueden contribuir de manera significativa al desarrollo de prácticas basadas en la evidencia, tal como lo indica la Asociación Americana de Psicología (APA). Asimismo, estas revisiones se han centrado, en mayor medida, en el análisis de la efectividad del uso del fármaco, relegando la relevancia de las características de las intervenciones implementadas, siendo estas últimas un elemento clave para la efectividad de los tratamientos.

Debido a esto, el presente trabajo tiene por objetivo identificar y caracterizar el uso de melatonina u otro compuesto agonista de receptores de melatonina como variable en el manejo de TAB en la literatura, llevando a cabo una revisión comprensiva que incorpora diversos diseños experimentales (i.e., estudios controlados randomizados, pre-post, caso único).

Hemos elegido efectuar una revisión del alcance de este tema porque creemos que esta información proporcionará conocimiento útil para la investigación, tratamiento y esclarecimiento de la relación de esta compleja enfermedad con la cronobiología. De igual manera, se espera poder generar una contribución para el campo de la literatura en español, dado que gran cantidad de los trabajos de sistematización se encuentran en inglés, lo cual puede ser una barrera en el acceso al conocimiento para profesionales de regiones hispano hablantes. Este trabajo sentará las bases para el posterior diseño de revisiones sistemáticas de la literatura en el tema.

Métodos

La presente revisión de alcance (*scoping review*) se llevó a cabo siguiendo los lineamientos indicados por Joanna Briggs Institute (JBI) (Peters et al., 2015), para *scoping reviews*, así como también siguiendo los “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*” (PRISMA) (Tricco et al., 2018) en su extensión para *scoping reviews*.

El protocolo de este trabajo fue registrado en *Open Science Framework* (OSF) (<https://osf.io/2qrwg/>, DOI: 10.17605/OSF.IO/2QRWG).

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron intervenciones en TAB publicadas en revistas científicas con revisión de pares. Los criterios de inclusión fueron: (a) estudios empíricos; (b) realizados con personas diagnosticadas con Trastorno Afectivo Bipolar; (c) que incorporen la melatonina o fármacos agonistas de melatonina (e.g., agomelatina) como tratamiento. Fueron elegibles para ser incluidos en esta revisión artículos publicados en inglés y/o español, hasta agosto de 2022.

Fuentes de información

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura en bases de datos electrónicas (*PubMed*, *Web of Science* y *Scopus*). Esta selección se realizó en base a las posibilidades institucionales de acceso. Todas las bases de datos fueron consultadas durante agosto de 2022. Adicionalmente, se examinaron las listas de referencias de revisiones sistemáticas relacionadas (Cools et al., 2018; De Berardis et al., 2015; De Crescenzo et al., 2017; Faulkner & Bee, 2016; Fornaro et al., 2010; Igwe & Brigo, 2018; Kishi et al., 2019; Miola et al., 2022; Moon et al., 2022; Salva & Hartley, 2012; Srinivasan et al., 2012).

Estrategia de búsqueda

Se desarrolló una estrategia de búsqueda utilizando el checklist PRESS (*Peer Review of Electronic Search Strategies*) (McGowan et al., 2016), la cual se adaptó a las distintas bases de datos utilizadas. Este proceso se desarrolló por dos investigadoras (A.R y A.G.C). Las palabras utilizadas referían al Trastorno Afectivo Bipolar y al consumo de melatonina presentes en el título y/o abstract de los artículos. La estrategia de búsqueda se llevó a cabo en inglés, incluyendo todos los artículos publicados hasta el momento de la búsqueda. El Anexo 1 presenta el detalle de la estrategia de búsqueda para una de las bases de datos antes mencionadas.

Selección de estudios

El proceso de búsqueda manual y realizado en las bases de datos se exportó a Microsoft Excel (Microsoft Corporation, 2018). Todos aquellos artículos duplicados fueron eliminados. Tres revisoras (A.G.C, J.M.S y V.S) examinaron de manera independiente todos los títulos de los artículos encontrados, excluyendo aquellos que no cumplieran los criterios de

inclusión antes descritos. Posteriormente, las mismas tres revisoras realizaron un proceso de chequeo de *abstracts* utilizando los mismos criterios antes mencionados. Artículos que generaron duda o debate respecto a su inclusión fueron sometidos a la deliberación del equipo.

Extracción de información

El equipo de revisión desarrolló un formulario de Google con instrucciones detalladas para la extracción de información de todos los artículos. Los ítems del formulario se desarrollaron en concordancia con los objetivos de la presente revisión. Algunos de los artículos incluidos fueron codificados en primer lugar por el equipo (A.R., A.G.C, J.M.S y V.S) para asegurar la consistencia interna, y posteriormente se dividió el resto de los artículos para la codificación independiente.

Categorías de extracción de información

Los artículos incluidos fueron revisados, extrayendo información respecto: (a) país en el que se realizó el estudio; (b) año de publicación del estudio; (c) diseño del estudio; (d) caracterización de los participantes; (e) tipo de fármaco; (f) cantidad de fármaco utilizado como tratamiento; (g) tiempo de tratamiento/intervención (h) objetivo de la intervención/tratamiento e (i) reporte (positivo o negativo) respecto a la intervención.

Síntesis de los resultados

Se empleó el método narrativo de síntesis de información siguiendo los lineamientos para scoping reviews (Arksey & O'Malley, 2005). Además, se hizo uso de tablas para sistematizar la evidencia.

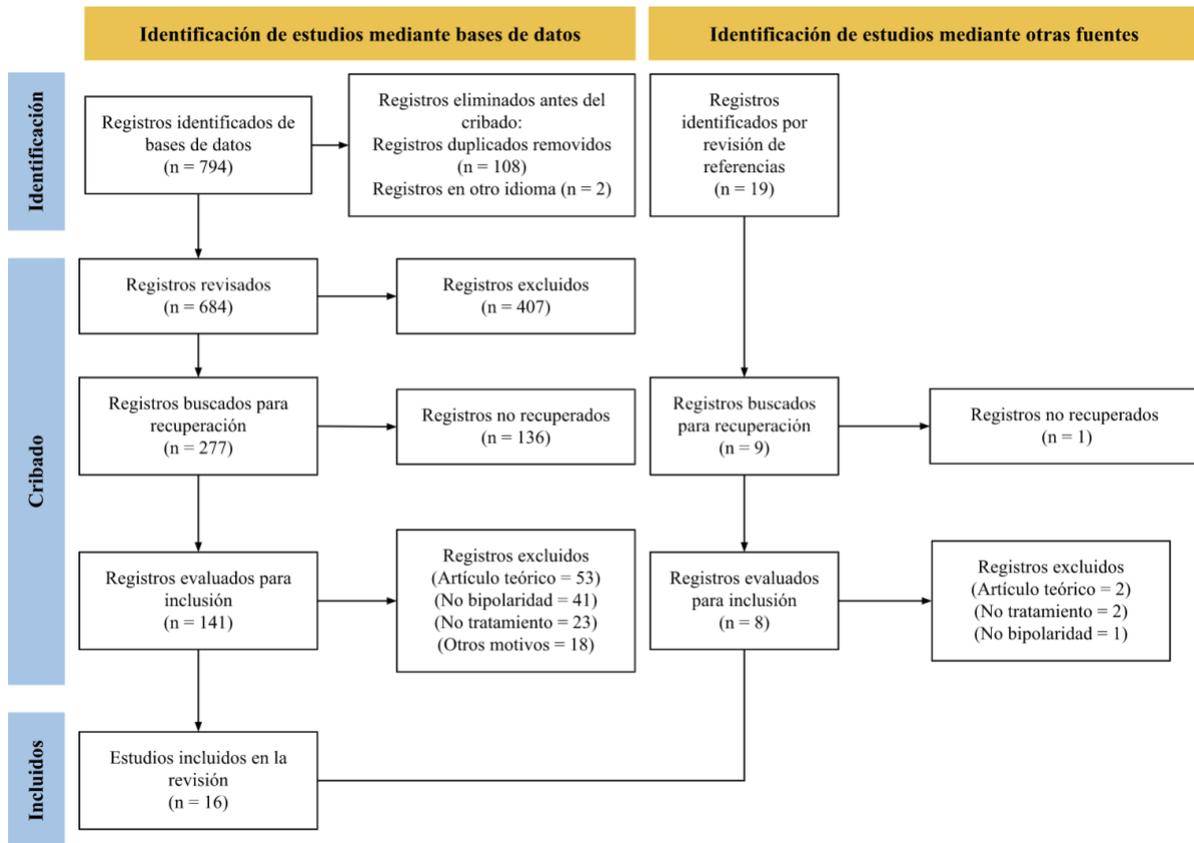
Resultados

Selección de fuentes de evidencia

La búsqueda inicial en las tres bases de datos arrojó un total de 794 artículos. Doce artículos fueron encontrados a partir de la búsqueda manual de referencias de revisiones

sistemáticas. Tras eliminar los artículos duplicados, quedaron 684 artículos a revisar. Estos artículos fueron revisados para inclusión por tres revisoras (A.G.C., J.M.S, y V.S.). En primera instancia se revisaron los títulos de los artículos y luego los abstracts. Tras el proceso de selección, dieciséis artículos fueron incluidos en esta revisión, pasando por el proceso de codificación.

Figura 1. Diagrama de Flujo PRISMA



Características de las fuentes de evidencia

Temporalmente, los artículos incluidos se distribuyen entre los años 1997 y 2021. Tres de los artículos fueron publicados en 2021 (Constantino & Narayan, 2021; Quested et al., 2021; Veyrier et al., 2021), dos fueron publicados en 2016 (Baandrup, Glenthøj, et al., 2016; Baandrup, Lindschou, et al., 2016) y otros dos de los artículos fueron publicados en 2013 (Fornaro et al., 2013; Norris et al., 2013). Finalmente, dos en los años 2017 (Mahableshwarkar et al., 2017; S.-A. Mostafavi et al., 2017), y dos en 2014 (A. Mostafavi et

al., 2014; Romo-Nava et al., 2014). En 2011 (McElroy et al., 2011), 2009 (Nierenberg, 2009), 2007 (Calabrese et al., 2007), 2000 (Bersani & Garavini, 2000) y 1997 (Robertson & Tanguay, 1997) un artículo fue publicado.

Del total de artículos incluidos (N = 16), cinco de ellos corresponden a estudios realizados en Estados Unidos (Constantino & Narayan, 2021; McElroy et al., 2011; Nierenberg, 2009; Norris et al., 2013; Robertson & Tanguay, 1997), dos en Dinamarca (Baandrup, Glenthøj, et al., 2016; Baandrup, Lindschou, et al., 2016), dos en Francia (Calabrese et al., 2007; Veyrier et al., 2021), dos en Italia (Bersani & Garavini, 2000; Fornaro et al., 2013), dos en Irán (A. Mostafavi et al., 2014; S.-A. Mostafavi et al., 2017), uno en Reino Unido (Quested et al., 2021), uno en América Latina (Mahableshwarkar et al., 2017) y otro en México (Romo-Nava et al., 2014).

Respecto al diseño de los artículos incluidos, nueve de ellos corresponden a ensayos controlados randomizados (Randomized Controlled Trials, RCT) (Baandrup et al. 2016; Baandrup et al. 2016; McElroy et al. 2011; Mostafavi et al. 2017; Mostafavi et al. 2014; Norris et al. 2013; Quested et al. 2021; Mahableshwarkar et al. 2017; Romo-Nava et al. 2014), mientras que tres corresponden a estudios de caso único (Constantino & Narayan, 2021; Nierenberg, 2009; Robertson & Tanguay, 1997), dos a estudios con mediciones pre y post tratamiento (Calabrese et al., 2007; Veyrier et al., 2021) y dos a estudios piloto (Bersani & Garavini, 2000; Fornaro et al., 2013).

La Tabla 1 presenta de manera resumida las características principales de las fuentes de evidencia de esta revisión.

Tabla 1. Caracterización de los estudios

Referencia	Año	País	Diseño del Estudio
<i>Baandrup et al.,</i>	2016	Dinamarca	RCT ¹
<i>Baandrup et al.,</i>	2016	Dinamarca	RCT
<i>Bersani et al.,</i>	2000	Italia	Piloto
<i>Calabrese et al.,</i>	2007	Francia	Pre-Post
<i>Constantino et al.,</i>	2021	Estados Unidos	Caso único
<i>Fornaro et al.,</i>	2013	Italia	Piloto

<i>Mahableshwarkar et al.,</i>	2017	Estados Unidos y América Latina	RCT
<i>McElroy et al.,</i>	2011	Estados Unidos	RCT
<i>Mostafavi et al.,</i>	2017	Irán	RCT
<i>Mostafavi et al.,</i>	2014	Irán	RCT
<i>Nierenberg</i>	2009	Estados Unidos	Caso único
<i>Norris et al.,</i>	2013	Estados Unidos	RCT
<i>Quested et al.,</i>	2021	Reino Unido	RCT
<i>Robertson et al.,</i>	1997	Estados Unidos	Caso único
<i>Romo et al.,</i>	2014	México	RCT
<i>Veyrier et al.,</i>	2021	Francia	Pre-Post

¹RCT = Randomized Controlled Trial.

Síntesis de resultados

La Tabla 2 presenta de manera detallada los resultados de las categorías de codificación utilizadas para cumplir con el objetivo de esta revisión de alcance.

Número de participantes

Del total de artículos incluidos, seis de ellos contaban con más de 40 participantes (Mahableshwarkar et al., 2017; A. Mostafavi et al., 2014; S.-A. Mostafavi et al., 2017; Quested et al., 2021; Romo-Nava et al., 2014; Veyrier et al., 2021), mientras que tres de los artículos incluidos contaban con más de 80 participantes (Baandrup, Glenthøj, et al., 2016; Baandrup, Lindschou, et al., 2016; Norris et al., 2013), tres con más de 20 participantes (Calabrese et al., 2007; Fornaro et al., 2013; McElroy et al., 2011) y tres de ellos solo con un participante (diseño de caso único) (Constantino & Narayan, 2021; Nierenberg, 2009; Robertson & Tanguay, 1997). Finalmente, uno de los artículos incluyó más de 10 participantes (Bersani & Garavini, 2000).

Características de los participantes

Las características de los participantes incluidos en los estudios revisados son variadas. La Tabla 2 resume las principales características identificadas en dichos estudios.

La mayoría de los estudios se realizó con población adulta (mayores de 18 años) (N = 13) (Baandrup, Glenthøj, et al., 2016; Baandrup, Lindschou, et al., 2016; Bersani & Garavini, 2000; Constantino & Narayan, 2021; Fornaro et al., 2013; Mahableshwarkar et al., 2017; McElroy et al., 2011; Nierenberg, 2009; Norris et al., 2013; Quedsted et al., 2021; Romo-Nava et al., 2014; Veyrier et al., 2021), mientras que dos de los estudios realizados fueron con adolescentes (A. Mostafavi et al., 2014; S.-A. Mostafavi et al., 2017) y uno con población infantil (Robertson & Tanguay, 1997).

Asimismo, seis de los estudios explicitan dificultades de sueño en sus participantes (Bersani & Garavini, 2000; Constantino & Narayan, 2021; McElroy et al., 2011; Norris et al., 2013; Robertson & Tanguay, 1997; Veyrier et al., 2021), seis de ellos establece como requisito que los participantes tuviesen al menos tres meses de tratamiento (Baandrup, Glenthøj, et al., 2016; Baandrup, Lindschou, et al., 2016; Calabrese et al., 2007; Fornaro et al., 2013; McElroy et al., 2011; Romo-Nava et al., 2014), dos en los cuales los pacientes cursaban un episodio maníaco o hipomaníaco (Quedsted et al., 2021; Robertson & Tanguay, 1997), uno que cursaba episodio depresivo (Calabrese et al., 2007), uno con consumo problemático de alcohol y benzodiacepinas (Constantino & Narayan, 2021) y uno realizado con pacientes hospitalizados (Veyrier et al., 2021).

Fármaco administrado

El fármaco más común utilizado en los estudios revisado fue melatonina (N = 11) (Baandrup, Glenthøj, et al., 2016; Baandrup, Lindschou, et al., 2016; Bersani & Garavini, 2000; Constantino & Narayan, 2021; A. Mostafavi et al., 2014; S.-A. Mostafavi et al., 2017; Nierenberg, 2009; Quedsted et al., 2021; Robertson & Tanguay, 1997; Romo-Nava et al., 2014; Veyrier et al., 2021).

Asimismo, se diferenció el tipo de melatonina utilizada: liberación prolongada o como suplemento alimenticio. De los once estudios, cuatro usaron melatonina de liberación prolongada (Quedsted et al., 2021; Baandrup, Glenthøj, et al., 2016; Baandrup, Lindschou, et al., 2016; Romo-Nava et al., 2014), tres usaron melatonina en su formato de suplemento alimenticio (liberación inmediata) (Veyrier et al., 2021; Bersani & Garavini, 2000; Constantino & Narayan, 2021) y cuatro no indican qué tipo de melatonina fue usada (Mostafavi et al., 2017; Mostafavi et al., 2014; Nierenberg, 2009; Robertson & Tanguay, 1997).

El resto de los estudios utilizó agonistas de melatonina: ramelteon (N = 3) (McElroy et al., 2011; Norris et al., 2013; Mahableshwarkar et al., 2017) y agomelatina (N = 2) (Calabrese et al., 2007; Fornaro et al., 2013).

Cantidad de fármaco administrado

El rango de fármaco administrado en los estudios revisados es de 2 a 25 mg. Cuatro de los estudios utilizaron 3 mg (Bersani & Garavini, 2000; A. Mostafavi et al., 2014; S.-A. Mostafavi et al., 2017; Nierenberg, 2009), mientras que tres estudios utilizaron 2 mg (Baandrup, Glenthøj, et al., 2016; Baandrup, Lindschou, et al., 2016), dos estudios administraron 8 mg a sus participantes (McElroy et al., 2011; Norris et al., 2013), y otros dos estudios administraron 25 mg (Calabrese et al., 2007; Fornaro et al., 2013). Uno de los estudios revisados implementó una dosis de 9 mg (Robertson & Tanguay, 1997), otro estudio administró 5 mg (Romo-Nava et al., 2014). Un estudio utilizó fármaco en dosis de 0,1, 0,4 y 0,8 mg (Mahableshwarkar et al., 2017), mientras que un estudio implementó dosis en un rango de 3 a 6 mg (Constantino & Narayan, 2021) y otro en rango de 2 a 12 mg (Veyrier et al., 2021) según las características de los participantes.

Duración de la intervención

La duración más frecuente de las intervenciones revisadas fue 24 semanas (N = 4) (Baandrup, Glenthøj, et al., 2016; Baandrup, Lindschou, et al., 2016; Mahableshwarkar et al., 2017; Norris et al., 2013), seguidas por aquellas intervenciones que duraron 12 semanas (N = 2) (A. Mostafavi et al., 2014; S.-A. Mostafavi et al., 2017), 8 semanas (N = 2) (McElroy et al., 2011; Romo-Nava et al., 2014) y 6 semanas (N = 2) (Calabrese et al., 2007; Fornaro et al., 2013), las siguientes duraciones fueron presentadas solo por un estudio: 24 meses (Constantino & Narayan, 2021), 15 meses (Robertson & Tanguay, 1997), 36 semanas (Veyrier et al., 2021), 19 semanas (Nierenberg, 2009), 4 semanas (Bersani & Garavini, 2000) y 3 semanas (Quested et al., 2021).

Objetivo de la Intervención

Ocho de los artículos incluidos tenían como objetivo la reducción de la sintomatología directa asociada al trastorno bipolar (p. ej., reducción de los síntomas depresivos) (Calabrese et al., 2007; Constantino & Narayan, 2021; Fornaro et al., 2013; McElroy et al., 2011; Nierenberg, 2009; Norris et al., 2013; Quested et al., 2021; Veyrier et al., 2021). Seis estudios

utilizaron melatonina o cualquier otro agonista para abordar un objetivo secundario relacionado con el trastorno bipolar (p. ej., reducción de peso, interrupción farmacológica) (Baandrup, Glenthøj, et al., 2016; Baandrup, Lindschou, et al., 2016; Fornaro et al., 2013; A. Mostafavi et al., 2014; S.-A. Mostafavi et al., 2017; Veyrier et al., 2021). Del total de artículos incluidos, solo siete tenían como objetivo directo la reducción de las dificultades para dormir (por ejemplo, mejorar la calidad del sueño, tratar el insomnio) (Baandrup, Glenthøj, et al., 2016; Bersani & Garavini, 2000; Constantino & Narayan, 2021; Fornaro et al., 2013; McElroy et al., 2011; Norris et al., 2013; Robertson & Tanguay, 1997).

Reporte del resultado de la intervención

De los dieciséis estudios incluidos, once reportaron resultados positivos de la intervención (acorde a las predicciones de los investigadores) (Bersani & Garavini, 2000; Calabrese et al., 2007; Constantino & Narayan, 2021; Fornaro et al., 2013; A. Mostafavi et al., 2014; S.-A. Mostafavi et al., 2017; Nierenberg, 2009; Norris et al., 2013; Robertson & Tanguay, 1997; Romo-Nava et al., 2014; Veyrier et al., 2021). Tres estudios reportaron resultados mixtos, es decir, que obtuvieron resultados positivos y negativos (Baandrup, Glenthøj, et al., 2016; Baandrup, Lindschou, et al., 2016; McElroy et al., 2011). Solo dos estudios reportaron resultados negativos (Mahableshwarkar et al., 2017; Quested et al., 2021).

Tabla 2. Características metodológicas de los estudios

Referencia	Cantidad de Participantes	Características de los Participantes	Fármaco Administrado	Cantidad de Fármaco Administrado	Tiempo de Administración	Objetivo de la Intervención	Reporte Resultado
<i>Baandrup et al., 2016a</i>	86 (42 grupo melatonina, 44 grupo control)	Adultos, con diagnóstico de esquizofrenia oTAB. en tratamiento con antipsicóticos por al menos 3 meses previo inicio del estudio	Melatonina – liberación prolongada	2 mg	24 semanas	Examinar el impacto de la ingesta de la MLT en sueño y evaluar si retiro de benzodiazepinas con polisomografía y la calidad del sueño autoinformada	Mixtos
<i>Baandrup et al., 2016b</i>	86 (42 grupo melatonina, 44 grupo control)	Adultos, con diagnóstico de esquizofrenia o TAB. en tratamiento con antipsicóticos por al menos 3 meses previo inicio del estudio	Melatonina – liberación prolongada	2 mg	24 semanas	Investigar la eficacia de la MLT en la reducción del consumo en la discontinuación del uso crónico de benzodiazepinas	Mixtos
<i>Bersani et al., 2000</i>	11	Adultos, diagnosticados con TAB, en estado maníaco	Melatonina – suplemento alimenticio	3 mg	4 semanas	Observar el efecto de la MLT sobre el insomnio resistente	Positivo
<i>Calabrese et al., 2007</i>	21	Adultos, diagnosticados con TAB, con actual episodio depresivo y en tratamiento con estabilizadores del ánimo	Agomelatina	25 mg	6 semanas	Observar la eficacia potencial de la agomelatina en síntomas depresivos	Positivo

<i>Constantino et al., 2021</i>	1	Adulto, diagnosticado con TAB, insomnio y TEPT, problemas con el consumo de alcohol y benzodiazepinas	Melatonina – Suplemento alimenticio	3 - 6 mg	24 meses	Examinar el impacto del uso de MLT en sintomatología depresiva, particularmente insomnio	Positivo
<i>Fornaro et al., 2013</i>	28 (17 grupo ácido valproico, 11 grupo litio)	Adultos, diagnosticados con TAB, en fase de depresión mayor aguda, y en tratamiento con ácido valproico o litio por al menos 6 meses	Agomelatina	25 mg	6 semanas	Evaluar la eficacia coadyuvante en el tratamiento de la agomelatina y examinar las diferencias en el sueño/masa corporal asociadas con la terapia concomitante con litio o valproato	Positivo
<i>Mahableshwarkar et al., 2017</i>	642 (164 grupo 0.1 mg ramelteon, 160 grupo 0.4 mg ramelteon, 154 grupo 0.8 mg ramelteon, 164 grupo control)	Adultos, diagnosticados con TAB en tratamiento farmacológico	Ramelteon	0.1, 0.4, 0.8 mg	12 semanas	Evaluar la eficacia y seguridad de ramelton como coadyuvante en el tratamiento de la bipolaridad	Negativo
<i>McElroy et al., 2011</i>	21 (10 grupo ramelteon, 11 grupo control)	Adultos, diagnosticados con TAB, sintomatología maníaca leve y trastorno del sueño, en tratamiento con estabilizadores del ánimo	Ramelteon	8 mg	8 semanas	Examinar el efecto de ramelteon en la calidad y cantidad del sueño y en síntomas maníacos	Mixtos

<i>Mostafavi et al., 2017</i>	48 (24 grupo melatonina, 24 grupo control)	Adolescentes, diagnosticados con TAB	Melatonina – no indica qué tipo de melatonina fue usada	3 mg	12 semanas	Evaluar la eficacia de la MLT en la reducción del aumento de peso luego del uso de olanzapina y litio	Positivo
<i>Mostafavi et al., 2014</i>	48 (24 grupo melatonina, 24 grupo control)	Adolescentes, diagnosticados con TAB	Melatonina – no indica qué tipo de melatonina fue usada	3 mg	12 semanas	Estudiar los efectos de la MLT en la reducción de los efectos secundarios metabólicos de la olanzapina	Positivo
<i>Nierenberg, 2009</i>	1	Adulto, diagnosticado con TAB, en fase depresiva resistente al tratamiento	Melatonina – no indica qué tipo de melatonina fue usada	3 mg	19 semanas	Evaluar el efecto de un esquema farmacológico que incluye melatonina para el manejo sintomático de TB resistente al tratamiento	Positivo
<i>Norris et al., 2013</i>	83 (42 grupo ramelteon, 41 grupo control)	Adultos, diagnosticado con TAB eutímico y dificultades de sueño	Ramelteon	8 mg	24 semanas	Evaluar la eficacia del ramelteon en el tratamiento del insomnio y la estabilidad del ánimo	Positivo
<i>Quested et al., 2021</i>	41 (21 grupo melatonina, 20 grupo control)	Adultos, diagnosticados con TAB y en actual episodio maníaco o hipomaníaco	Melatonina – liberación prolongada	2 mg	3 semanas	Evaluar el efecto de la MLT en síntomas hipomaníacos o maníacos	Negativo

<i>Robertson et al., 1997</i>	1	Niño, diagnosticado con TAB, insomnio y episodios maníacos recurrentes	Melatonina – no indica qué tipo de melatonina fue usada	9 mg	15 meses	Examinar impacto sintomatológico e insomnio de la MLT en el esquema farmacológico	Positivo
<i>Romo-Nava et al., 2014</i>	50 (25 grupo melatonina, 25 grupo control)	Adultos, diagnosticado con TAB, en tratamiento con antipsicóticos de segunda generación por al menos 3 meses previo inicio del estudio	Melatonina– liberación prolongada	5 mg	8 semanas	Evaluar los efectos metabólicos del uso de MLT	Positivo
<i>Veyrier et al., 2021</i>	40	Adultos hospitalizados, diagnosticados con TAB e insomnio	Melatonina– Suplemento alimenticio	2 - 12 mg	36 semanas	Evaluar los factores que afectan la dosis diaria de inicio de melatonina de liberación inmediata y la dosis diaria al alta de la hospitalización	Positivo

Discusión

La presente revisión de alcance exploró de manera sistemática la evidencia publicada sobre estudios empíricos de carácter experimental del uso del fármaco melatonina o en su versión no farmacológica como suplemento alimenticio (y sus agonistas) en personas diagnosticadas con Trastorno Afectivo Bipolar (TAB). En esta revisión se incluyeron todos los estudios publicados hasta agosto del 2022.

De los dieciséis artículos incluidos en esta revisión 56,3% corresponden a ensayos controlados randomizados (RCT). El resto se divide entre estudios de caso único (18,8%), estudios con mediciones pre y post tratamiento (12,5%) y a estudios pilotos (12,5%) (Bersani & Garavini, 2000; Fornaro et al., 2013).

Llama la atención que siendo un diagnóstico prevalente en la población donde se reporta una edad de diagnóstico temprano entre 14-21 años, con una media de inicio de 17,3 años (Bolton et al., 2021; Leboyer et al., 2005) la mayoría de los estudios (81,3%) se enfoque en población adulta.

Hay varios trabajos publicados hasta la fecha sobre la relación entre el uso de melatonina y trastornos afectivos, pero este estudio es el primero que revisa artículos publicados sobre la relación entre melatonina y el trastorno afectivo bipolar en una diversidad de tipos de estudios. Esto es relevante tomando en cuenta que según la Asociación Estadounidense de Psicología (APA, por sus siglas en inglés), la práctica basada en la evidencia se compone de múltiples tipos de evidencia de investigación. Sin embargo, la mayoría de los trabajos similares previos en el tema solo revisan un cierto tipo de evidencia, particularmente los RCT. Para abordar esta brecha, el presente trabajo llevó a cabo un análisis de las características de los estudios de toda la evidencia actual sobre intervenciones en TAB con el uso de Melatonina o fármacos agonistas, independientemente del diseño. Esto último es fundamental ya que todas las herramientas y recursos disponibles son importantes a la hora de mejorar el tratamiento y las intervenciones en personas que sufren de TAB.

Es importante hacer la diferencia respecto al uso de la melatonina como fármaco a la melatonina como suplemento alimenticio. Muchos países ofrecen melatonina como suplemento alimenticio de venta libre. Se ofrecen tanto versiones de liberación inmediata como versiones de liberación prolongada, de uso menos frecuente. La sustancia puede

encontrarse en suplementos en dosis que oscilan entre 0 mg y 10 mg o más. También puede adquirirse melatonina cruda en polvo en cantidades basadas en el peso (Posadzki et al. 2018). Las diferencias son relevantes ya que, por ejemplo, los niveles sanguíneos de melatonina alcanzan su máximo una hora después de tomar formulaciones de melatonina de liberación inmediata. La hormona también puede tomarse por vía oral o en forma de comprimidos, gomitas, líquidos, cápsulas o tabletas, parches transdérmicos o de forma sublingual. Esto es importante de considerar ya que los estudios usan distintas formas de melatonina, tanto como suplemento alimenticio (que en varios países es de acceso libre) como en su formato farmacológico (generalmente a la venta bajo prescripción médica). Esto puede ayudar a explicar las diferencias en los resultados, ya que la forma en que se metaboliza la hormona es distinta dependiendo de su formato.

Si bien la mayoría (69%) obtienen resultados esperados (positivos o acorde a lo hipotetizado) es importante destacar que los estudios revisados en este trabajo usan la intervención o tratamiento con objetivos diversos (Tabla 2). En este sentido, es complejo hacerse de ideas conclusivas respecto al impacto del uso de la melatonina y sus agonistas en TAB. Esto porque los trabajos incluidos en esta revisión usan melatonina o agonistas de esta, tanto para tratar trastornos del sueño en personas diagnosticadas con TAB, así como coadyuvante o co-medicación para aminorar efectos secundarios del tratamiento farmacológico involucrado en el TAB (en el caso de efectos secundarios metabólicos por el uso de antipsicóticos) y para apoyar la retirada del uso de benzodiazepinas.

En este sentido, los resultados no mostraron un efecto homogéneo del tratamiento sobre la calidad del sueño o los síntomas de manía y depresión. A pesar de los informes de algunos efectos positivos del tratamiento en los estudios identificados por esta revisión, existen varias limitaciones y dificultades en los estudios publicados hasta la fecha. Esto debido principalmente a restricciones metodológicas, estudios de pequeño tamaño muestral y características heterogéneas del tratamiento y la población. A pesar de un enfoque explícito en las intervenciones que se supone que mejoran los patrones alterados de sueño-vigilia en el TAB, observamos que la evaluación adecuada y homogénea del sueño como un parámetro de resultado es notablemente escasa. La mayoría de los datos utilizados para evaluar la calidad del sueño y los síntomas de insomnio son autoinformados, usando escalas analógicas visuales o cuestionarios tipo Likert. Tales medidas carecen de la especificidad necesaria para ayudarnos a comprender de mejor forma factores como el tiempo de sueño, la latencia del inicio del sueño y la duración del sueño. Para comprender cómo afecta un plan de tratamiento

a los resultados del sueño, pueden utilizarse diarios de sueño o pueden registrarse fácilmente mediante dispositivos electrónicos personales. La polisomnografía se utilizó en un ensayo sobre la manía bipolar, pero el periodo de referencia fue de una sola noche (Baandrup et al., 2016a).

En este sentido, la disparidad entre los estudios clínicos que analizan los efectos de la melatonina y los agonistas de los receptores de melatonina y los estudios que describen la alteración del ritmo circadiano en TAB es sorprendente. La mayoría de los estudios identificados en esta revisión discuten los potenciales efectos cronoterapéuticos de estos fármacos, pero ninguno incluye una evaluación fisiológica o conductual de la fase del ritmo circadiano.

El diseño de futuros estudios podría mejorarse dando más peso a los principios cronobiológicos. Es importante señalar que las diferencias individuales en el sistema de cronometraje circadiano pueden influir en el modo en que la cronoterapia afecta a los patrones de sueño-vigilia.

El grado de desplazamiento de la fase circadiana puede variar significativamente en función de la hora de administración. Por ejemplo, según el momento en que se administre, la melatonina puede provocar un retraso indeseado del inicio del sueño o si se administra en el momento inadecuado, un adelanto de este. Esto es de relevancia ya que la hora exacta a la que se indica a los participantes que tomen la melatonina/agonista de los receptores de la melatonina o el placebo varía en los estudios aquí citados, lo que es contrario a las normas de información habituales en los ensayos de cronoterapia conductual. Por lo tanto, es difícil evaluar los patrones de uso típicos de los pacientes.

Los núcleos supraquiasmáticos (SCN, por sus siglas en inglés) del hipotálamo funcionan como marcapasos circadianos primarios del cuerpo en animales (Bell-Pedersen et al. 2005). A los SCN se les conoce como *Zeitgeber* (en alemán, "temporizador") ya que la variable ambiental a la que responden es la luz. Así, los SCN orquestan la ritmicidad en los tejidos y las células que se encuentran "río abajo". Como hemos visto en la presente revisión, dormir, comer, el estado de ánimo, la temperatura corporal central, la actividad de las ondas cerebrales y la regeneración celular son solo algunas de las múltiples funciones corporales vitales que dependen directamente de los ritmos circadianos. Para que una persona esté saludable, estos procesos biológicos internos deben estar coordinados en el tiempo entre sí y con los ciclos ambientales externos. Asimismo, la producción de melatonina de la glándula

pineal es esencial para sincronizar los ritmos biológicos. En comparación con poblaciones neurotípicas, los pacientes con TAB tanto agudos como eutímicos muestran cambios en la secreción de melatonina (Bellivier et al. 2015). Asimismo, la evidencia sugiere que los pacientes con TAB presentan hipersensibilidad a la regulación de la luz (Maruani et al. 2018) junto con niveles de cortisol significativamente mayores a lo largo del ciclo de 24 horas (en contraste con controles), independientemente de la fase de la enfermedad. Estas desviaciones circadianas (incluida la preferencia nocturna, la hipersensibilidad a la luz, y las diferencias en la secreción de melatonina y cortisol), se han propuesto como endofenotipos de TAB. Se ha encontrado que todos estos factores son altamente hereditarios, lo cual es intrigante porque sugiere que algunas susceptibilidades genéticas al TAB pueden estar estrechamente relacionadas con la regulación circadiana. La incapacidad del reloj interno para adaptarse a los cambios ambientales puede ser un factor en las recurrencias y síntomas de TAB en todas las fases de la enfermedad (Bellivier et al. 2015; Maruani et al. 2018; Geoffroy 2018).

Variaciones en genes circadianos afectan las características circadianas, como la edad de inicio, los cronotipos, los tipos circadianos y los ciclos de sueño/vigilia, además de aumentar la susceptibilidad al TAB. Los modelos animales también han sido útiles para dilucidar las conexiones entre los síntomas del estado de ánimo y la hipersensibilidad a la luz observada en TAB. Datos generados a partir de animales genéticamente modificados sugieren aún más la importancia de los genes CLOCK en TAB. La perturbación de genes CLOCK en ratones da como resultado cambios hiperactividad maníaca, mayores niveles de conducta exploratoria, mayor impulsividad, menos comportamiento depresivo, ciclos anormales de sueño/vigilia, sueño reducido, así como una mayor respuesta de recompensa. Cambios en los genes CLOCK incluyen un aumento en la longitud y duración de la fase activa de los ritmos circadianos conductuales, así como una inestabilidad de estos ritmos y un aumento en las respuestas de cambio de fase/re-entrenamiento a la luz. Estos factores se combinan para producir un deseo más intenso de estímulos gratificantes que se asemeja a un episodio maníaco de TAB (Roybal et al. 2007; Timothy et al. 2018). Es interesante notar que en los animales genéticamente modificados para modelar fases maníacas (similar a TAB) y otros trastornos similares a la manía, también está presente la hipersensibilidad a la luz. La literatura ha destacado la importancia de la señalización retinal y las entradas de luz a los SCN en episodios TAB. Se sugiere que las reacciones alteradas a la luz pueden ser causadas por señalización glutamatérgica alterada en células ganglionares de la retina y otras neuronas de las vías de luz aferentes de los ojos a los SCN. El litio restaura la actividad glutamatérgica

que se ha alterado en TAB, con un aumento de la señalización glutamatérgica durante los episodios maníacos y una disminución durante los depresivos (Timothy et al. 2018; Moreira and Geoffroy 2016). Estas nuevas formas de comprender las dinámicas de los relojes biológicos impactan la expresión del TAB apunta a complejas y multifacéticas interacciones entre el sueño y los cambios en ritmos circadianos, tanto en las causas como en los efectos de los episodios del estado de ánimo. Los mecanismos que se han estudiado afectan el arrastre de los ritmos circadianos, provocando la incapacidad de adaptarse a los cambios ambientales como la luz, los cambios en la homeostasis del sueño y los cambios monoaminérgicos. Los episodios del estado de ánimo pueden depender de las interrupciones del reloj molecular con alteraciones del gen del reloj o ser independientes de las interrupciones del reloj molecular con alteraciones de la señalización luminosa.

Para concluir, estimamos que estudios como este son importantes para los profesionales que se dedican a salud mental considerando que la melatonina es un fármaco de fácil acceso, que en su formato de suplemento alimenticio se adquiere sin receta médica y el cual ha aumentado su consumo considerablemente en los últimos años (Lelak et al., 2022; Li et al., 2022; Rishi et al., 2022) por lo que su uso puede ser considerado por los pacientes como algo no relevante de reportar, lo que puede tener un impacto en el curso de desórdenes o trastornos del ánimo. Asimismo, es importante que dichos profesionales consideren la escasez de datos fiables que respalden los beneficios de estos fármacos para los trastornos del sueño en el TAB. El tratamiento complementario con melatonina parece tener algunos beneficios clínicos para el alivio rápido de la manía, pero su eficacia es aún discutible. Respecto a los agonistas de la melatonina, aunque se han obtenido resultados contradictorios, el ramelteon puede ser beneficioso para prevenir las recaídas depresivas. El potencial de la agomelatina en el TAB debe estudiarse más a fondo.

Los diseños de futuros estudios también deberían mejorar incluyendo evaluaciones exhaustivas de los resultados del sueño y de los síntomas de insomnio, así como la monitorización en tiempo real de los ritmos circadianos fisiológicos. Un tema recurrente en la investigación del TAB es la alteración del ritmo circadiano. Sin embargo, la relación entre la eficacia potencial y el mecanismo terapéutico de estos fármacos no estará clara hasta que los ensayos clínicos midan de forma más rigurosa los cambios del ritmo circadiano relacionados con el tratamiento del TAB y otros trastornos del ánimo.

REFERENCIAS

- Abe, M., Herzog, E. D., Yamazaki, S., Straume, M., Tei, H., Sakaki, Y., Menaker, M., & Block, G. D. (2002). Circadian rhythms in isolated brain regions. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(1), 350–356.
- American Psychiatric Association. (2014). *DSM-5 : manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*.
- Arksey, H., & O'Malley, L. (2005). Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*, 8(1), 19–32.
- Baandrup, L., Glenthøj, B. Y., & Jennum, P. J. (2016). Objective and subjective sleep quality: Melatonin versus placebo add-on treatment in patients with schizophrenia or bipolar disorder withdrawing from long-term benzodiazepine use. *Psychiatry Research*, 240, 163–169.
- Baandrup, L., Lindschou, J., Winkel, P., Gluud, C., & Glenthoj, B. Y. (2016). Prolonged-release melatonin versus placebo for benzodiazepine discontinuation in patients with schizophrenia or bipolar disorder: A randomised, placebo-controlled, blinded trial. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 17(7), 514–524.
- Baron, K. G., & Reid, K. J. (2014). Circadian misalignment and health. *International Review of Psychiatry*, 26(2), 139–154.
- Bedrosian, T. A., Fonken, L. K., & Nelson, R. J. (2016). Endocrine Effects of Circadian Disruption. *Annual Review of Physiology*, 78, 109–131.
- Berk, M., Berk, L., & Castle, D. (2004). A collaborative approach to the treatment alliance in bipolar disorder. In *Bipolar Disorders* (Vol. 6, Issue 6, pp. 504–518).
<https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00154.x>

- Bersani, G., & Garavini, A. (2000). Melatonin add-on in manic patients with treatment resistant insomnia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 24(2), 185–191.
- Bolton, S., Warner, J., Harriss, E., Geddes, J., & Saunders, K. E. A. (2021). Bipolar disorder: Trimodal age-at-onset distribution. *Bipolar Disorders*, 23(4), 341–356.
- Calabrese, J. R., Guelfi, J. D., Perdrizet-Chevallier, C., & Agomelatine Bipolar Study Group. (2007). Agomelatine adjunctive therapy for acute bipolar depression: preliminary open data. *Bipolar Disorders*, 9(6), 628–635.
- Constantino, E., & Narayan, G. A. (2021). Melatonin-Responsive Hypnagogic Hallucinations in a Patient With Bipolar Disorder and Posttraumatic Stress Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 41(4), 492–493.
- Cools, O., Hebbrecht, K., Coppens, V., Roosens, L., De Witte, A., Morrens, M., Neels, H., & Sabbe, B. (2018). Pharmacotherapy and nutritional supplements for seasonal affective disorders: a systematic review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 19(11), 1221–1233.
- De Berardis, D., Fornaro, M., Serroni, N., Campanella, D., Rapini, G., Olivieri, L., Srinivasan, V., Iasevoli, F., Tomasetti, C., De Bartolomeis, A., Valchera, A., Perna, G., Mazza, M., Di Nicola, M., Martinotti, G., & Di Giannantonio, M. (2015). Agomelatine beyond borders: current evidences of its efficacy in disorders other than major depression. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(1), 1111–1130.
- De Crescenzo, F., Lennox, A., Gibson, J. C., Cordey, J. H., Stockton, S., Cowen, P. J., & Quedsted, D. J. (2017). Melatonin as a treatment for mood disorders: a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 136(6), 549–558.
- Deep, R., Shakya, P., & Roy, S. (2018). Chronobiology: Discovery of the molecular mechanisms of circadian rhythm. In *Journal of Mental Health and Human Behaviour*

- (Vol. 23, Issue 1, p. 69). https://doi.org/10.4103/jmhbb.jmhbb_33_18
- Faulkner, S., & Bee, P. (2016). Perspectives on Sleep, Sleep Problems, and Their Treatment, in People with Serious Mental Illnesses: A Systematic Review. *PLoS One*, *11*(9), e0163486.
- Fornaro, M., McCarthy, M. J., De Berardis, D., De Pasquale, C., Tabaton, M., Martino, M., Colicchio, S., Cattaneo, C. I., D'Angelo, E., & Fornaro, P. (2013). Adjunctive agomelatine therapy in the treatment of acute bipolar II depression: a preliminary open label study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *9*, 243–251.
- Fornaro, M., Prestia, D., Colicchio, S., & Perugi, G. (2010). A systematic, updated review on the antidepressant agomelatine focusing on its melatonergic modulation. *Current Neuropharmacology*, *8*(3), 287–304.
- Foster, R. G., & Kreitzman, L. (2017). *Circadian Rhythms: A Very Short Introduction*. Oxford University Press.
- Gamble, K. L., Berry, R., Frank, S. J., & Young, M. E. (2014). Circadian clock control of endocrine factors. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 10, Issue 8, pp. 466–475). <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.78>
- Golovkin, L., & Maliszewicz, A. (2012). *Circadian Rhythms: Biology, Cognition and Disorders*. Nova Biomedical Books.
- Hastings, M., O'Neill, J. S., & Maywood, E. S. (2007). Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. In *Journal of Endocrinology* (Vol. 195, Issue 2, pp. 187–198). <https://doi.org/10.1677/joe-07-0378>
- Igwe, S. C., & Brigo, F. (2018). Does Melatonin and Melatonin Agonists Improve the Metabolic Side Effects of Atypical Antipsychotics?: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience: The Official Scientific Journal of the Korean College of*

- Neuropsychopharmacology*, 16(3), 235–245.
- IsHak, W. W., Brown, K., Aye, S. S., Kahloon, M., Mobaraki, S., & Hanna, R. (2012). Health-related quality of life in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 14(1), 6–18.
- Jawad, I., Watson, S., Haddad, P. M., Talbot, P. S., & McAllister-Williams, R. H. (2018). Medication nonadherence in bipolar disorder: a narrative review. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 8(12), 349–363.
- Kirsch, D., & Lippard, E. T. C. (2020). Genetics of Bipolar Disorder. In *Bipolar Disorder* (pp. 173–188). <https://doi.org/10.1093/med/9780190908096.003.0012>
- Kishi, T., Nomura, I., Sakuma, K., Kitajima, T., Mishima, K., & Iwata, N. (2019). Melatonin receptor agonists-ramelteon and melatonin-for bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15, 1479–1486.
- Lamont, E. W., Legault-Coutu, D., Cermakian, N., & Boivin, D. B. (2007). The role of circadian clock genes in mental disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 9(3), 333–342.
- Leboyer, M., Henry, C., Paillere-Martinot, M.-L., & Bellivier, F. (2005). Age at onset in bipolar affective disorders: a review. *Bipolar Disorders*, 7(2), 111–118.
- Lelak, K., Vohra, V., Neuman, M. I., Toce, M. S., & Sethuraman, U. (2022). Pediatric Melatonin Ingestions - United States, 2012-2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 71(22), 725–729.
- Li, J., Somers, V. K., Xu, H., Lopez-Jimenez, F., & Covassin, N. (2022). Trends in Use of Melatonin Supplements Among US Adults, 1999-2018. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 327(5), 483–485.
- Lohoff, F. W., & Berrettini, W. H. (2010). Genetics of Bipolar Disorder. In *Bipolar Disorder* (pp. 110–123). <https://doi.org/10.1002/9780470661277.ch12>

- Mahableshwarkar, A. R., Calabrese, J. R., Macek, T. A., Budur, K., Adefuye, A., Dong, X., Hanson, E., & Sachs, G. S. (2017). Efficacy and safety of sublingual ramelteon as an adjunctive therapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder in adults: A phase 3, randomized controlled trial. *Journal of Affective Disorders, 221*, 275–282.
- McCarthy, M. J., Gottlieb, J. F., Gonzalez, R., McClung, C. A., Alloy, L. B., Cain, S., Dulcis, D., Etain, B., Frey, B. N., Garbazza, C., Ketchesin, K. D., Landgraf, D., Lee, H.-J., Marie-Claire, C., Nusslock, R., Porcu, A., Porter, R., Ritter, P., Scott, J., ... Murray, G. (2022). Neurobiological and behavioral mechanisms of circadian rhythm disruption in bipolar disorder: A critical multi-disciplinary literature review and agenda for future research from the ISBD task force on chronobiology. *Bipolar Disorders, 24*(3), 232–263.
- McElroy, S. L., Winstanley, E. L., Martens, B., Patel, N. C., Mori, N., Moeller, D., McCoy, J., & Keck, P. E., Jr. (2011). A randomized, placebo-controlled study of adjunctive ramelteon in ambulatory bipolar I disorder with manic symptoms and sleep disturbance. *International Clinical Psychopharmacology, 26*(1), 48–53.
- McGowan, J., Sampson, M., Salzwedel, D. M., Cogo, E., Foerster, V., & Lefebvre, C. (2016). PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *Journal of Clinical Epidemiology, 75*, 40–46.
- Michalak, E. E., Yatham, L. N., Kolesar, S., & Lam, R. W. (2006). Bipolar disorder and quality of life: a patient-centered perspective. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation, 15*(1), 25–37.
- Michalak, E. E., Yatham, L. N., & Lam, R. W. (2005). Quality of life in bipolar disorder: A review of the literature. *Health and Quality of Life Outcomes, 3*(1), 1–17.
- Microsoft Corporation. (2018). *Microsoft Excel (2019 (16.0))* [Computer software].
<https://office.microsoft.com/excel>

- Miola, A., Fornaro, M., Sambataro, F., & Solmi, M. (2022). Melatonin and melatonin-agonists for metabolic syndrome components in patients treated with antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *Human Psychopharmacology*, *37*(2), e2821.
- Moon, E., Partonen, T., Beaulieu, S., & Linnaranta, O. (2022). Melatonergic agents influence the sleep-wake and circadian rhythms in healthy and psychiatric participants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *47*(8), 1523–1536.
- Moore-Ede, M. C., Czeisler, C. A., & Richardson, G. S. (1983). Circadian timekeeping in health and disease. *The New England Journal of Medicine*, *309*(9), 530–536.
- Mostafavi, A., Solhi, M., Mohammadi, M.-R., Hamedi, M., Keshavarzi, M., & Akhondzadeh, S. (2014). Melatonin decreases olanzapine induced metabolic side-effects in adolescents with bipolar disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Acta Medica Iranica*, *52*(10), 734–739.
- Mostafavi, S.-A., Solhi, M., Mohammadi, M.-R., & Akhondzadeh, S. (2017). Melatonin for reducing weight gain following administration of atypical antipsychotic olanzapine for adolescents with bipolar disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *27*(5), 440–444.
- Müller-Oerlinghausen, B., Berghöfer, A., & Bauer, M. (2002). Bipolar disorder. In *The Lancet* (Vol. 359, Issue 9302, pp. 241–247). [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)07450-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)07450-0)
- Neumann, A.-M., Schmidt, C. X., Brockmann, R. M., & Oster, H. (2019). Circadian regulation of endocrine systems. In *Autonomic Neuroscience* (Vol. 216, pp. 1–8). <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2018.10.001>
- Nierenberg, A. A. (2009). Low-dose buspirone, melatonin and low-dose bupropion added to

- mood stabilizers for severe treatment-resistant bipolar depression. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 78(6), 391–393.
- Norris, E. R., Karen Burke, Correll, J. R., Zemanek, K. J., Lerman, J., Primelo, R. A., & Kaufmann, M. W. (2013). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive ramelteon for the treatment of insomnia and mood stability in patients with euthymic bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 144(1), 141–147.
- Organización Mundial de la Salud. (2019). *Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas de salud relacionados* (11^a ed.). <https://icd.who.int/>
- Panchal, P., de Queiroz Campos, G., Goldman, D. A., Auerbach, R. P., Merikangas, K. R., Swartz, H. A., Sankar, A., & Blumberg, H. P. (2022). Toward a Digital Future in Bipolar Disorder Assessment: A Systematic Review of Disruptions in the Rest-Activity Cycle as Measured by Actigraphy. *Frontiers in Psychiatry / Frontiers Research Foundation*, 13, 780726.
- Partonen, T. (2009). Circadian systems biology in seasonal affective disorder. In *Seasonal Affective Disorder* (pp. 113–128). <https://doi.org/10.1093/med/9780199544288.003.0007>
- Peters, M., Godfrey, C., McInerney, P., Soares, C. B., Khalil, H., & Parker, D. (2015). Methodology for JBI scoping reviews. In *The Joanna Briggs Institute Reviewers Manual 2015* (pp. 3–24). Joanna Briggs Institute.
- Quested, D. J., Gibson, J. C., Sharpley, A. L., Cordey, J. H., Economou, A., De Crescenzo, F., Voysey, M., Lawson, J., Rendell, J. M., Al-Taiar, H., Lennox, A., Ahmad, F., & Geddes, J. R. (2021). Melatonin In Acute Mania Investigation (MIAMI-UK). A randomized controlled trial of add-on melatonin in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 23(2), 176–185.
- Rishi, M. A., Khosla, S., & Sullivan, S. S. (2022). Health advisory: melatonin use in children.

- Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*. <https://doi.org/10.5664/jcsm.10332>
- Robertson, J. M., & Tanguay, P. E. (1997). Case study: the use of melatonin in a boy with refractory bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *36*(6), 822–825.
- Rohan, K., & Rough, J. N. (2017). Seasonal Affective Disorder. In *The Oxford Handbook of Mood Disorders* (pp. 253–265). <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780199973965.013.22>
- Romo-Nava, F., Alvarez-Icaza González, D., Fresán-Orellana, A., Saracco Alvarez, R., Becerra-Palars, C., Moreno, J., Ontiveros Uribe, M. P., Berlanga, C., Heinze, G., & Buijs, R. M. (2014). Melatonin attenuates antipsychotic metabolic effects: an eight-week randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled clinical trial. *Bipolar Disorders*, *16*(4), 410–421.
- Romo-Nava, F., & McElroy, S. L. (2020). Neurobiology of Bipolar Disorder. In *Bipolar Disorder* (pp. 141–154). <https://doi.org/10.1093/med/9780190908096.003.0010>
- Rosenthal, N. E., Sack, D. A., Gillin, J. C., Lewy, A. J., Goodwin, F. K., Davenport, Y., Mueller, P. S., Newsome, D. A., & Wehr, T. A. (1984). Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Archives of General Psychiatry*, *41*(1), 72–80.
- Saleh, P., Shen, J., & Shapiro, C. M. (2009). Sleep changes in seasonal affective disorder. In *Seasonal Affective Disorder* (pp. 163–178). <https://doi.org/10.1093/med/9780199544288.003.0011>
- Salva, M. A. Q., & Hartley, S. (2012). Mood Disorders, Circadian Rhythms, Melatonin and Melatonin Agonists. *Journal of Central Nervous System Disease*, *4*, JCNDS.S4103.
- Srinivasan, V., De Berardis, D., Shillcutt, S. D., & Brzezinski, A. (2012). Role of melatonin

- in mood disorders and the antidepressant effects of agomelatine. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 21(10), 1503–1522.
- Takaesu, Y. (2018). Circadian rhythm in bipolar disorder: A review of the literature. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 72(9), 673–682.
- Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., Moher, D., Peters, M. D. J., Horsley, T., Weeks, L., Hempel, S., Akl, E. A., Chang, C., McGowan, J., Stewart, L., Hartling, L., Aldcroft, A., Wilson, M. G., Garritty, C., ... Straus, S. E. (2018). PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Annals of Internal Medicine*, 169(7), 467–473.
- Veyrier, M., Ariouat, I., Jacob, A., Trout, H., Bloch, V., Delavest, M., Bellivier, F., & Geoffroy, P. A. (2021). Use of immediate release melatonin in psychiatry: BMI impacts the daily-dose. *L'Encephale*, 47(2), 96–101.
- Walker, W. H., Walton, J. C., Courtney DeVries, A., & Nelson, R. J. (2020). Circadian rhythm disruption and mental health. In *Translational Psychiatry* (Vol. 10, Issue 1). <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0694-0>
- Wartchow, K. M., Cordeiro, R. C., & Scaini, G. (2023). Advances in the pathophysiology of bipolar disorder. *Current Opinion in Psychiatry*, 36(1), 20–27.
- Wilking, M., Ndiaye, M., Mukhtar, H., & Ahmad, N. (2013). Circadian rhythm connections to oxidative stress: implications for human health. *Antioxidants & Redox Signaling*, 19(2), 192–208.
- Wulff, K., Gatti, S., Wettstein, J. G., & Foster, R. G. (2010). Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, 11(8), 589–599.

ANEXOS

Anexo 1. Estrategia de búsqueda utilizada en PUBMED

(((((bipolar disorder) OR (affective bipolar disorder)) AND (melatonine)) OR (ramelteon)) OR (agomelatine) ("bipolar disorder"[MeSH Terms] OR ("bipolar"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "bipolar disorder"[All Fields] OR ("bipolar disorder"[MeSH Terms] OR ("bipolar"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "bipolar disorder"[All Fields] OR ("affective"[All Fields] AND "bipolar"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "affective bipolar disorder"[All Fields])) AND ("melatonin"[MeSH Terms] OR "melatonin"[All Fields] OR "melatonin s"[All Fields] OR "melatonine"[All Fields] OR "melatonins"[All Fields])) OR ("ramelteon"[Supplementary Concept] OR "ramelteon"[All Fields]) OR ("agomelatin"[All Fields] OR "agomelatine"[Supplementary Concept] OR "agomelatine"[All Fields] OR "agomelatine s"[All Fields]))