
UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

Tesis Doctoral

ANÁLISIS DE POSIBLES MODIFICACIONES BIOQUÍMICAS Y
HEMATOLÓGICAS TRAS LA INGESTA ORAL PROLONGADA
DE N-ACETIL 5-METOXI-TRIPTAMINA EN VOLUNTARIOS
SANOS.

Lda. M^a Yolanda Cara Granados

Granada, Abril de 1997.

Tesis doctoral

1. Certificaciones

D. ANTONIO MUÑOZ HOYOS, *Profesor Titular de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.*

CERTIFICA: *Que D^a. M^a Yolanda Cara Granados, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado su Trabajo de Investigación Prospectivo para la confección de la Memoria de TESIS DOCTORAL, bajo nuestra dirección, sobre el Tema: "Análisis de posibles modificaciones bioquímicas y hematológicas tras la ingesta oral prolongada de N-acetil 5-metoxi-triptamina en voluntarios sanos", la que ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo sido leída y revisada la presente y estando conforme para su presentación para ser juzgada.*



Prof. Dr. D. A. Muñoz Hoyos

En Granada, Abril de 1997.

D.ANTONIO MOLINA CARBALLO, *Profesor Asociado de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.*

CERTIFICA: *Que D^a. M^aYolanda Cara Granados, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado su Trabajo de Investigación Prospectivo para la confección de la Memoria de TESIS DOCTORAL, bajo nuestra dirección, sobre el Tema : "Análisis de posibles modificaciones bioquímicas y hematológicas tras la ingesta oral prolongada de N-acetil 5-metoxi-triptamina en voluntarios sanos", la que ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo sido leída y revisada la presente y estando conforme para su presentación para ser juzgada.*



Prof. Dr.A. Molina Carballo

En Granada, Abril de 1997.

2. Dedicatoria y Agradecimientos

A mis padres

*Por el sacrificio y amor que han
derrochado siempre con sus hijos.*

*"Ama y haz lo que quieras. Si callas, callarás con amor;
si gritas, gritarás con amor; si corriges, corregirás con
amor; si perdonas, perdonarás con amor".*

San Agustín

Una vez finalizado este trabajo quisiera manifestar a través del presente mi sincero agradecimiento a un grupo de personas, que han creído en mí y sin cuyo empuje no hubiera podido llevar a buen fin este laborioso proyecto.

Al **Prof. Dr. D. Juan Antonio Molina Font**, por estar en el lugar que está, desempeñando un papel difícilísimo que desemboca en un equilibrio multiprofesional. Por su humanidad.

Al **Prof. D. Antonio Muñoz Hoyes**, por su naturaleza optimista y siempre positiva dando ánimos a compañeros y "aprendices", por su incansable capacidad de trabajo y de dar; por dar luz a esta investigación, por su afán investigador, que no se agote nunca. . .

Al **Prof. D. Antonio Molina Carballo**, por su tenacidad y su espíritu emprendedor y de rebeldía, por su gran aportación humana, profesional y de amistad.

Al **Prof. D. Eduardo Narbona López**, por tratarnos siempre como a sus hijos, por luchar y creer en nosotros.

A las **Dras. Natalia Cutillas, Monserrat Cobo y M^a Villa Hernández**, por enseñar siempre con amor y espíritu constructivo, por su amistad.

Al **Prof. D. Carlos Ruiz Cosano**, por su colaboración desinteresada en este proyecto, por sus palabras de ánimo.

Al **Prof. D. Gabriel Galdó Muñoz**, por darnos ánimos y ayuda en algunos momentos difíciles.

A "**mi familia hospitalaria**" adjuntos, residentes, personal sanitario y amigos por colaborar activamente en este proyecto y por haberme dado siempre comprensión, enseñanza y cariño.

A **mi futuro esposo**, siempre dándome aliento en los momentos oscuros y difíciles, por su energía y amor hacia mí.

A **mis hermanas y hermanos**, por la colaboración desinteresada que me han dado, por el inmenso cariño que nos tenemos desde siempre y para siempre.

A **todos los niños del mundo**, por que sin ellos nada seríamos nosotros, por ser la esperanza del futuro y el motor que nos empuja.

A **Miguel Ramón y José Manuel**, la ausencia de ambos me ayudó a madurar como persona y a intentar ser un poco mejor. ¡Gracias!.

3. Abreviaturas

A

ACTH: hormona adrenocorticotropa.

ADN : ácido desoxirribonucleico.

AINES : antiinflamatorios no esteroideos.

AMPc : adenosin monofosfato cíclico.

aMT : melatonina o N acetil 5 metoxi-triptamina.

ARN : ácido ribonucleico.

ATP : adenosin trifosfato.

AVT : arginina vasopresina.

B

B1 : tiamina.

B2 : riboflavina.

B12 : cianocobalamina.

BNZ : benzodiacepinas.

C

Ca : calcio.

CAT : colina transferasa.

CEM : campo electromagnético.

COMT : catecol- O - metil transferasa.

D

DA : dopamina.

DMI : desipramina.

DSIP : péptido inductor del sueño.

D γ E : destyr γ endorfina.

F

FNKB : factor nuclear kappa-b.

FSH : hormona folículo estimulante

G.

GABA : ácido gamma amino butírico.

GCS : ganglio cervical superior.

GFA : proteína fibrilar glial.

GH : hormona de crecimiento.

GM-CSF : factor estimulante de colonias granulocito macrófagos.

GMPc : guanosin monofosfato cíclico.

GnRH : hormona reguladora de gonadotrofinas.

GTP : guanosin trifosfato.

H

HA : 5 hidroxindolacético.
HIOMT : hidroxindol-O-metil transferasa.
HNMT : histamina-N-metil transferasa.
HT : serotonina.
HW : 5 hidroxitriptófano.
Hz : hercios.

I

IL-4 : interleukina 4.
IMAO : inhibidor de la monoamino oxidasa.
i.v : intravenoso.

K

K_M : constante de Michaelis-Menten.

L

LCR : líquido cefalorraquídeo.
LH : hormona luteinizante.
LHRH : hormona reguladora de LH.
L-TRP : triptófano en su forma levógira.

M

MAO : mono amino oxidasa.
MEKA : fosducín.
Mg : magnesio.
MHPG : 3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol.
ML : 5-metoxi triptofol.

N

NA : noradrenalina.
NAD : nicotin adenin deshidrogenasa.
NADP : nicotin adenin deshidrogenasa fosfato.
NAS : N-acetil serotonina.
NAT : serotonina-N-acetil transferasa.
NE : norepinefrina.
NGF : factor de crecimiento nervioso.
NIS : sustancia inactivadora de la NAS.
NK : natural killer, células asesinas.
NPY : neuropéotido Y.
NREM : fase sin movimientos oculares rápidos.

O

OH : grupo hidroxilo.

P

PRL : prolactina.

R

REM : movimientos oculares rápidos.
REL : Retículo endoplásmico liso.
RER : retículo endoplásmico rugoso.

S

SAD : trastornos afectivos de variación estacional.

SAMe : S- adenosil metionina.

SFA : sufrimiento fetal agudo.

SIDA : síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

SIDS : síndrome de muerte súbita.

SNC : sistema nervioso central.

SOD : super óxido-dismutasa.

T

TRH : hormona reguladora de hormona tiroestimulante .

TSH : hormona estimulante de hormonas tiroideas.

V

VIH : virus de la inmunodeficiencia humana.

VIP : péptido intestinal vasoactivo.

α -*MSH* : hormona melano estimulante.

5-MOP : 5 metoxypsoralen.

4.- Indice

CONTENIDO

Certificaciones.....	i
Dedicatoria y Agradecimientos.....	iii
Abreviaturas.....	vi
1.- INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Ritmos endógenos.....	1
1.2 Base anatómica.....	2
1.2.a Estructura.....	6
1.2.b Inervación y vascularización.....	13
b.1 Inervación.....	13
b.2 Vascularización.....	14
1.3 Bioquímica.....	14
1.3.a Principios generales.....	14
1.3.b Rutas metabólicas.....	20
1. Vía de la kynurenina.....	20
2. Vía de los hidroxí-indoles.....	21
3. Vía de los Indoles.....	25
4. Vía de los metoxi-indoles o de la melatonina (aMT).....	25
1.4 Regulación de la síntesis de la melatonina.....	28
a. Regulación lumínica.....	28
b. Variación de los β -receptores.....	29
c. Fotoperiodicidad.....	29
d. Estación del año.....	30
e. Edad.....	30
f. Factores genéticos.....	31
g. Regulación hormonal.....	31
g.1 Hormonas gonadales.....	31

g.2 Hormonas del estrés.....	33
g.3 Otras hormonas.....	34
h. Campos electromagnéticos de baja frecuencia.....	34
i. Alcohol.....	35
j. Receptores implicados en la síntesis de aMT.....	35
j.1 Receptor β -adrenérgico.....	35
j.2 Receptor pineal para VIP.....	35
j.3 Receptor α -1.....	35
k. Mecanismos intracelulares.....	35
l. Desarrollo cronológico del sistema generador del ritmo de melatonina.....	36
1.5 Farmacocinética y metabolismo de la melatonina.....	36
1.6 Sustancias que modifican los niveles plasmáticos de melatonina.....	38
a. Drogas que disminuyen la melatonina.....	38
a.1 AINES.....	39
a.2 Betabloqueantes.....	39
a.3 Antagonistas o bloqueantes de los canales del calcio.....	40
a.4 Ansiolíticos.....	40
a.5 Antidepresivos.....	41
a.6 Vitamina B-12.....	41
a.7 Esteroides.....	41
b. Otras sustancias que depleccionan los niveles de melatonina.....	41
b.1 Cafeína.....	41
b.2 Tabaco.....	43
b.3 Alcohol.....	43
1.7 Implicaciones funcionales de la melatonina.....	43
a. Tranquilizante e inductor del sueño.....	43
b. Capacidad antioxidante.....	48
c. Envejecimiento.....	51
d. Sistema inmunológico.....	52
1. Sida.....	54
2. En el cáncer.....	54
e. Efectos cardiovasculares.....	56
f. Sincronizador del reloj endógeno.....	59
1. Jet-lag.....	62
2. Turnos laborales.....	63
3. Síndrome de muerte súbita.....	63
g. Trastornos afectivos y conductuales.....	63
1. Hipótesis de la desensibilización de los receptores beta adrenérgicos.....	67
2. Hipótesis de un avance de fase de los ritmos circadianos.....	69
3. Hipótesis de la disregulación cronobiológica del sistema NA.....	70
Efectos de la luz en los pacientes deprimidos.....	73

h. Papel en el desarrollo sexual.....	74
i. Implicaciones hormonales.....	77
1. Melatonina y función tiroidea.....	77
2. La hormona de crecimiento.....	78
j. La melatonina en clínica.....	79
1.8 Los efectos adversos.....	81
1.9 Mecanismo de acción de la melatonina.....	85
2.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	87
3.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	91
3.1 Material.....	91
1. Características generales y planteamiento inicial del estudio.....	91
2. Diseño experimental. Descripción de la muestra.....	95
a) Selección de la muestra.....	96
b) Ensayo clínico.....	97
c) Grupos de estudio.....	97
d) Variables del estudio.....	101
Descripción de los casos.....	102
Perfil analítico de los casos.....	106
3.2 Métodos.....	171
1. Método clínico.....	171
2. Método analítico.....	172
3. Método estadístico.....	173
a) Estadística descriptiva.....	173
a.1 Medidas de centralización.....	173
a.2 Medidas de dispersión.....	173
a.3 Medidas de forma.....	175
b) Test de comparación de dos medias.....	176
c) Análisis de la varianza.....	177
d) Análisis de la varianza de dos vías.....	179
e) Recta de regresión y coeficiente de correlación.....	182
f) Contraste... Transformación z de Fisher.....	185
4. Método bibliométrico.....	187
4.- RESULTADOS.....	189
4.1 Estadística Descriptiva.....	189
4.2 Estadística Inferencial.....	215

5.- DISCUSION Y COMENTARIOS.....	293
5.1.Mecanismos de acción de la melatonina.....	298
5.2.Posibilidades terapéuticas de la N-acetil-metoxi-triptamina.....	304
1. Capacidad inductora del sueño.....	304
2.Acción antiepiléptica.....	309
3.En el tratamiento de la sarcoidosis crónica refractaria.....	320
4. Otros posibles usos terapéuticos.....	322
a) En la diabetes.....	322
b) En el síndrome de muerte súbita infantil.....	323
c) En psoriasis vulgar.....	325
d) En atopia y otros trastornos alérgicos.....	325
e) Trastornos afectivos.....	326
f) En trastornos alimenticios.....	328
g) En la espina bífida oculta.....	328
h) En el autismo.....	328
i) En patología tumoral y potenciando la inmunidad.....	328
j) En el síndrome de Klinefelter y Turner.....	331
5.3. Efectos secundarios.....	331
6.- CONCLUSIONES.....	337
7.- BIBLIOGRAFIA.....	339

1.- INTRODUCCIÓN

1.-INTRODUCCIÓN

1.1 RITMOS ENDÓGENOS

Es una constante en este mundo la alternancia de luz y oscuridad, existiendo además muchos fenómenos rítmicos que se observan en múltiples especies tales como migración o hibernación, estos hechos que se creen consecuencia de la existencia de un reloj biológico interno en especies poco evolucionadas han suscitado el interés del hombre que se ve sometido a la alternancia regular de múltiples procesos como sueño/vigilia en sincronización con la alternancia del ciclo día/noche, el ciclo menstrual en la mujer etc; originando la aparición de una nueva disciplina científica conocida como Cronobiología cuyo objetivo es el estudio de la organización de los seres vivos en su relación con los cambios externos ambientales (1).

Fue a partir de las observaciones realizadas por Jean Jacques D'Ortous de Marian, cuando se puso de manifiesto que independientemente de las condiciones exógenas de iluminación las plantas mantienen según un horario determinado la elevación y el descenso de las hojas (2) .

Estas conclusiones se han mantenido y confirmado en estudios posteriores y nos llevan al hecho de que evidentemente existen ritmos endógenos en plantas y animales , que se mantienen aún en condiciones ambientales constantes y por tanto son de carácter intrínseco. Los ritmos endógenos pueden tener una duración variable lo que nos permite clasificarlos según la **tabla 1.1** (3). Estos biorritmos o alternancias cíclicas que tienen lugar en los seres vivos están condicionados por dos factores principales:

a) Uno de carácter endógeno, de base genética según se ha observado en el ritmo de mitosis epidérmica existente en el prepucio de los recién nacidos, en la menor variabilidad de la frecuencia cardíaca entre gemelos univitelinos que entre los bivitelinos , en la persistencia de los ritmos en sujetos aislados de las condiciones ambientales habituales o bien soportando circunstancias ambientales constantes como es el caso de animales sometidos a ablación de los ojos o sección de los nervios ópticos , en estos casos no se pierden los ritmos pero se entra en un periodo de free-running, independiente del ciclo de luz / oscuridad (4); o la presencia de estos ritmos en todos los seres eucarióticos. (5), (6).

b) En segundo término , sabemos del ajuste de los ritmos endógenos a la periodicidad

Introducción

ambiental; proceso conocido como entrenamiento y que se lleva a cabo mediante factores externos denominados *zeitgebers* ó sincronizadores constituidos por multitud de variables ambientales cíclicas tales como temperatura, humedad, presión barométrica, ritmos sociales (1), etc , pero de forma fundamental se establece que los cambios en la iluminación debidos a la alternancia diaria de luz y oscuridad o fotoperiodo constituyen la clave por la que los ritmos endógenos se ajustan con los ciclos ambientales .

Tabla 1.1

Períodos de los principales tipos de ritmo biológico.

De Silva JC, Valbuena L, Villar A, Ardura J. Maduración de los ritmos biológicos. Bol Soc Castellano Astur Leon 1984; 25: 623-629.

CIRCADIANO	24 ± 4 horas
ULTRADIANO	Inferior a 20 horas
INFRADIANO	Superior a 20 horas
CIRCASEPTAL	7 días o semanal
CIRCATRIGUINTAN	Mensual
ESTACIONAL	Ajustado a estaciones metereológicas
CIRCANUAL	12 meses
CIRCADIDIANO	Periodos de 2 días

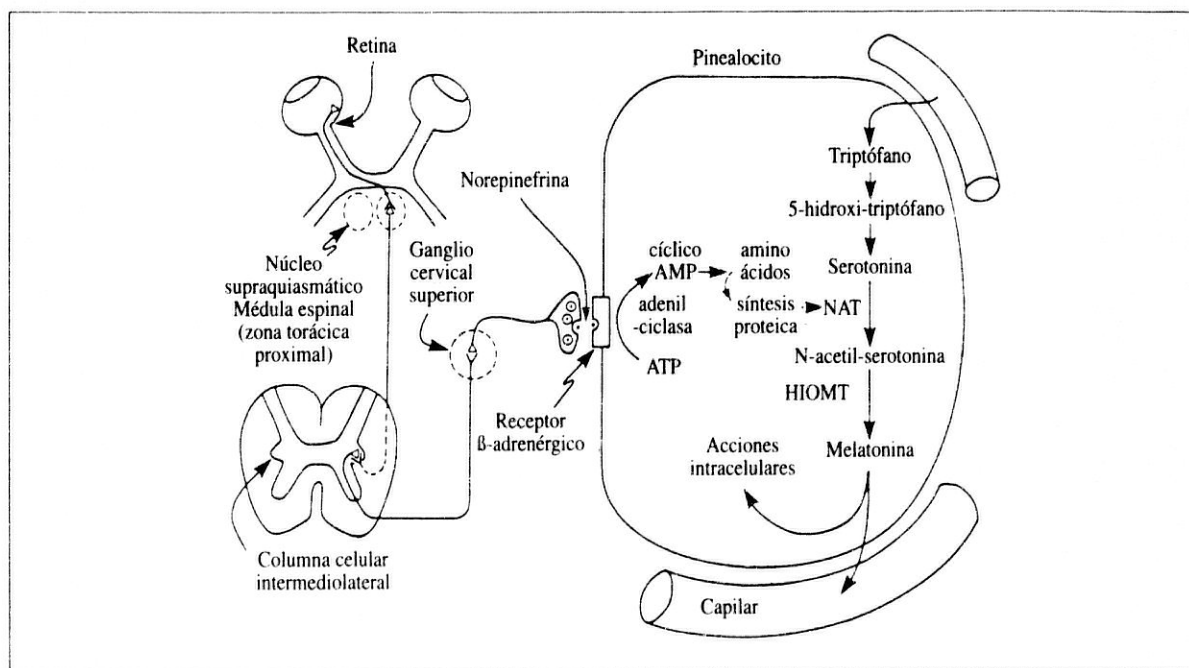
Para que tenga lugar la interacción entre sincronizadores y el ritmo endógeno se precisan vías efectoras, encargadas de llevar los estímulos externos hacia los centros anatómicos que constituyen la base estructural y fisiológica del reloj biológico. **Figura 1.1.**

1.2 BASE ANATÓMICA

La base anatómica del reloj interno reside en lo que ya designó Aristóteles como el asiento del alma humana (7); es decir, a nivel de la epífisis. A pesar de la evolución, persiste en los seres vivos como una estructura con una gran variabilidad interespecies pero manteniendo

Fig.1.1:

Principales aferencias (retina y nervio óptico) del reloj biológico en el hombre
Diagrama representativo de las conexiones neurales entre los ojos y la glándula pineal. El neurotransmisor liberado por las terminaciones postgangliónicas en la glándula pineal es la (NE) que actúa sobre los receptores β y a veces sobre los receptores α (o ambos), estimulando la producción de melatonina por intermedio del AMPc como segundo mensajero. La melatonina formada pasa rápidamente a la circulación sistémica. *Modificada de Reiter R.J. "The pineal and its indole products: Basis aspects and clinical applications". En: Cohen MP, Foa PP (eds). Endocrinology and Metabolism, vol 3. New York: Springer-Verlag, 1989; págs. 96-149.*



Introducción

su función como órgano de secreción interna (8).

El desarrollo de la glándula pineal tiene lugar a partir de la segunda semana embrionaria, pasando por tres fases; inicialmente una fase morfogénica, posteriormente de proliferación celular y por último de diferenciación e hipertrofia celular, fases que concluyen a las 9- 12 semanas del parto (9).

A partir del ectodermo del III ventrículo y de la piamadre se produce una evaginación encapsulada por parte de la tela coroidea, que además infiltrará la formación a modo de septos que conducirán los vasos sanguíneos y las fibras nerviosas. En forma de vestigio filogenético en el feto humano, se describe la existencia de un nervio pineal con fibras amielínicas y neuronas bipolares con sinapsis axosomáticas y axodendríticas, localizado en el espacio subaracnoideo, en el plano medio o cerca de él; se trata de una estructura efímera que degenera al final de la vida uterina y que tiene un homólogo en peces y anfibios con células fotorreceptoras capaces de transmitir impulsos generados por la luz; su pérdida en la especie humana se relaciona probablemente con la evolución de la glándula como órgano secretor, más que fotorreceptor.

La glándula pineal se encuentra situada entre los tubérculos cuadrigéminos superiores; debajo del rodete del cuerpo caloso del que se halla separado por la tela coroidea del cuarto ventrículo, y las venas cerebrales contenidas en su interior. La mayor parte del órgano está cubierto por la tela coroidea que se refleja sobre el techo mesencefálico. La pineal descansa en el espacio subaracnoideo, y por tanto está bañada por el LCR subaracnoideo (10).

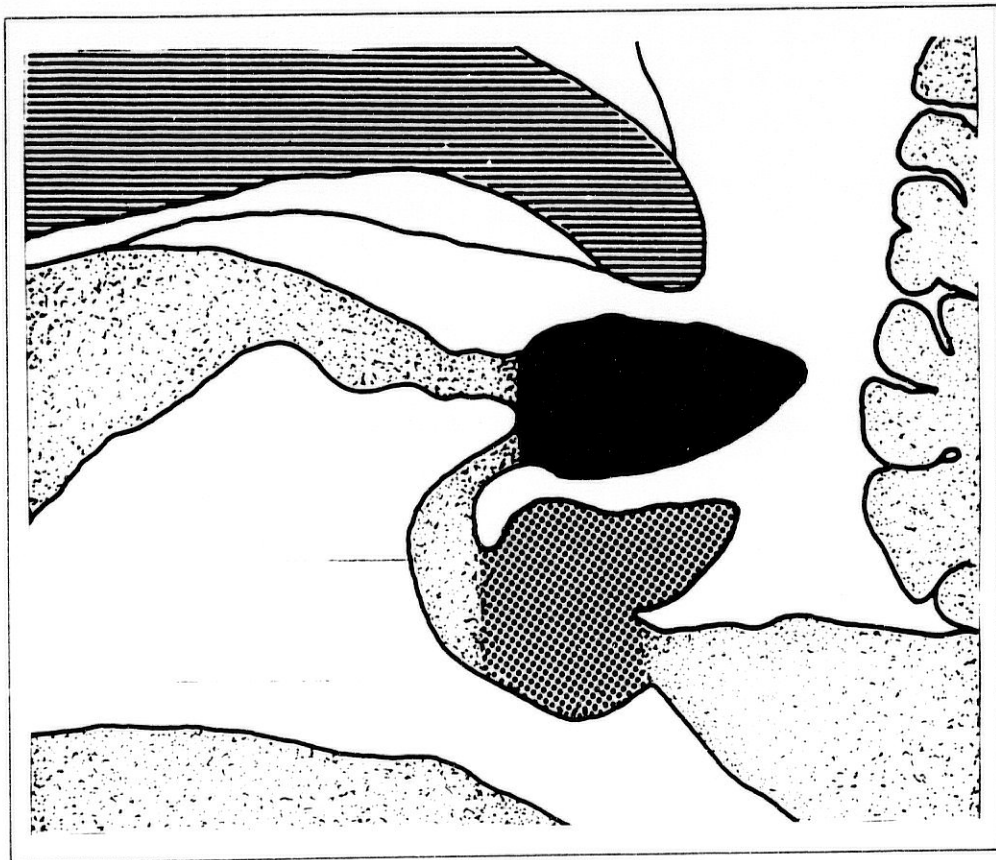
Tiene una forma piriforme, de localización profunda como hemos descrito, lo que la hace pertenecer al grupo A **Figura 1.2**, a diferencia de otros mamíferos **Tabla 1.2**, en los que adopta una forma elongada e incluso, puede llegar a la vecindad del cerebelo. Mide aproximadamente unos 8 mm de longitud y tiene un peso medio de unos 130- 140 mg que oscila enormemente y que aumenta con la edad (11) hasta los treinta- cincuenta años en que comienza a disminuir.

Presenta una base dirigida hacia delante y fijada mediante un pedúnculo o tallo, que se divide por delante en dos láminas, una superior y otra inferior, separadas entre sí por el receso pineal del III ventrículo. El tracto superior contiene la comisura de la habénula constituida por fibras procedentes de los núcleos de la habénula que cruzan la línea media para alcanzar el núcleo contra lateral; muchas de ellas interconectan el complejo amigdalino y la corteza hipocámpal de ambos lados. Mientras en el tracto inferior se encuentra la comisura posterior

Figura 1.2

Localización anatómica de la glándula pineal. Modelo A, correspondiente al humano y al orangután.

Martínez Soriano F. Glándula Pineal. Estructura y función. Gregori, Valencia, 1987



que aloja un complejo haz de fibras procedentes de distintos núcleos, entre los que destacan los núcleos intersticiales de la comisura posterior o núcleos dorsales de la comisura posterior que forman pequeñas aglomeraciones en la sustancia gris periventricular, el núcleo de Darkschewisch en la porción craneal de la sustancia gris periacueductal y el núcleo intersticial de Cajal situado cerca del límite rostral del núcleo oculomotor y conectado íntimamente con el fascículo longitudinal medial. Además presenta fibras de los núcleos talámicos posteriores, el núcleo pretectal, los tubérculos cuadrigéminos superiores y las conexiones entre el techo y los núcleos de la habénula .

En íntima relación con la pared caudal del receso pineal , las células endimarias se tornan alargadas, columnares y ciliadas, presentando un citoplasma granuloso basófilo que le confiere un papel secretor ; constituyendo el órgano subcomisural. **Figura 1.3**

A través del tallo de la epífisis pueden penetrar fibras comisurales aberrantes; mientras por la cara dorsal o dorsolateral penetran fibras nerviosas que proceden de la tienda del cerebelo en la que forman un nervio conario único o doble que va siguiendo un trayecto subendotelial en la pared del seno recto y cuyas fibras derivan de las células de los ganglios cervicales superiores.

Tabla 1.2:

Tipos de glándulas pineales en distintos mamíferos en función de la disposición anatómica
Martínez Soriano F. Glándula Pineal. Estructura y función. Gregori, Valencia, 1987

Tipo A, proximal ó profunda	Hombre, orangután
Tipo AB ó intermedio	Vaca, cerdo
Tipo ABC ó distal	Cobaya, ratón
Tipo $\alpha\beta$ C	Conejo
Tipo α C	Hámster dorado

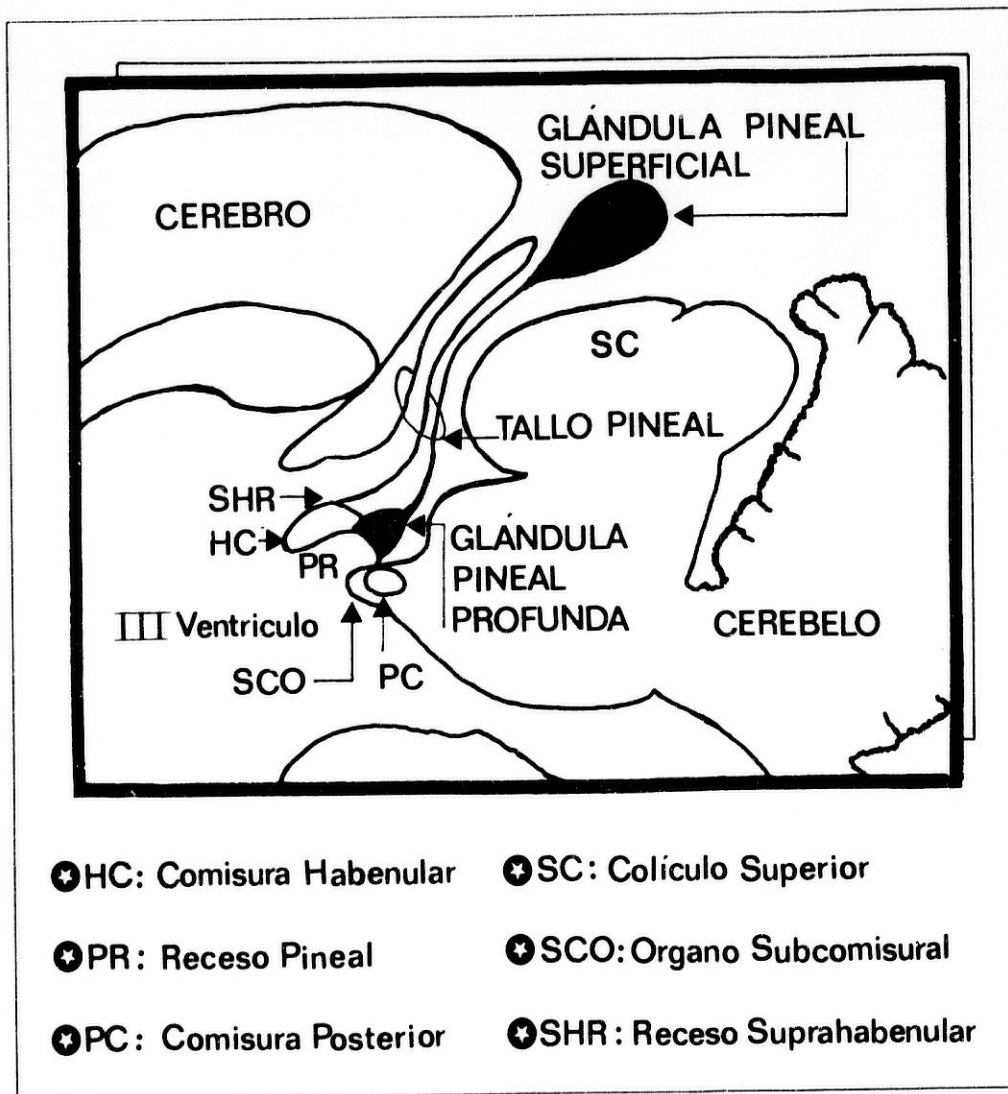
1.2.a) ESTRUCTURA

A partir del techo del diencéfalo, hacia el tercer ventrículo se produce una evaginación que sobresale a dicho nivel. Es durante la época embrionaria cuando va a tener lugar el proceso

Fig.1.3:

Complejo pineal en el hámster sirio: estructuras anatómicas

Martínez Soriano F. Glándula Pineal. Estructura y función. Gregori, Valencia, 1987



de diferenciación celular, tanto a partir de elementos neuroectodérmicos del techo del tercer ventrículo como de las células mesenquimatosas de la piamadre (12).

La glándula pineal o epífisis consta de folículos, cordones o lobulillos formados a su vez por las células características del parénquima, es decir, los pinealocitos **Figura 1.4**, derivados del neuroectodermo; que ya desde la época fetal van a tener una función secretora, según describió Moller en 1974 (13); así como de células intersticiales **Figura 1.5** o astrocitos inmaduros. Estos lobulillos se encuentran parcialmente separados por trabéculas irregulares y tabiques incompletos de tejido conectivo que se extienden hasta la región central de la glándula a partir de la cápsula que la rodea y por la que penetran vasos sanguíneos y fibras nerviosas. Los fibroblastos y los componentes del tejido conectivo derivan, en cambio, de las células de la piamadre.

En la pineal humana aparecen las células parenquimatosas diferenciadas hacia el final del sexto mes de gestación, éstas van proliferando e hipertrofiándose hasta la adquisición de su forma adulta hacia el octavo mes (14). Estos pinealocitos denominados tipo I, como consecuencia de una acusada evolución postnatal van a determinar la diferenciación hacia el pinealocito tipo II, que sería la verdadera célula parenquimatosas neuroendocrina (15).

El pinealocito de los mamíferos deriva filogenéticamente de un elemento fotorreceptor (16), hecho que viene definido tanto por la presencia de bandas sinápticas que se asemejan a las aferencias encontradas en determinados órganos sensoriales, rodeadas proximalmente de vesículas claras que contienen neurotransmisores (17), (18); así como del hallazgo de Zimmerman y Tso en 1975 de la similitud transitoria entre las células fotorreceptoras retinianas y los pinealocitos de la rata recién nacida (19).

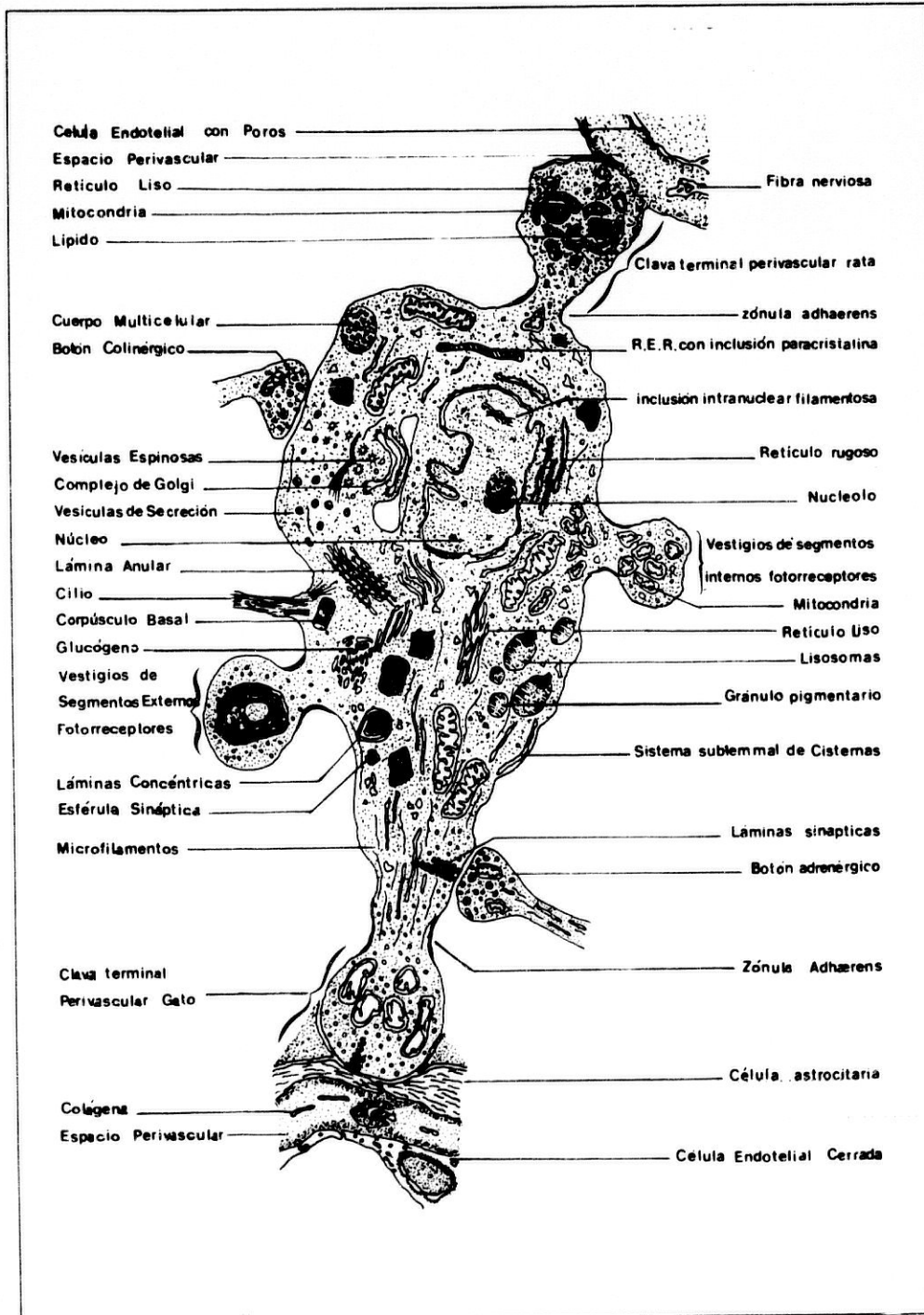
El pinealocito puede adoptar distintas formas y tamaños según la especie, también puede variar su aspecto según momento del día, la edad, ciclo reproductivo, etc. Sin embargo desde el punto de vista ultraestructural, según las prolongaciones secretoras, nos permite establecer la existencia de dos poblaciones de pinealocitos:

a) Pinealocitos tipo I:

Son células que poseen un núcleo voluminoso de aspecto esférico, oval o lobulado con nucleolos destacados. (12)

Figura 1.4:
Pinealocito ideal

Gonzalez Gonzalez G, Alvarez-Uria M. La glándula pineal de los mamíferos. Summa, Oviedo, 1984.



En el citoplasma se presentan acúmulos de material basófilo y un desarrollado aparato de Golgi. Del cuerpo celular nacen prolongaciones extensas, en cuyo interior existen microtúbulos ordenados paralelamente. estas prolongaciones terminan en pequeños botones cerca de los capilares sanguíneos o próximos a células del epéndimo del receso pineal (19). Estas dilataciones terminales poseen de forma característica vesículas granulares de contenido denso cuya producción parece depender de un complejo control simpático que a su vez regularía la concentración de otros metoxi indoles (20), este complejo daría lugar a la síntesis de serotonina por parte del retículo endoplásmico rugoso RER, sustancia que se transporta y llega a almacenarse a nivel del aparato de Golgi; posteriormente emigraría hacia el proceso pineal y liberarían su contenido al espacio perivascular (17).

b) Pinealocitos tipo II o células neuroglícas

Estos elementos celulares presentan un núcleo más aplanado y con mayor condensación cromatinica que la población previa (12). El citoplasma de estas células es bastante más basófilo, pero de forma peculiar carecen de vesículas con núcleo electrónicamente denso; en cambio entre los orgánulos citoplasmáticos existe un predominio del retículo endoplásmico liso REL que acumula en sus cisternas material suelto y vacuolas; con microscopía óptica se detecta la presencia de partículas de glucógeno así como de vacuolas lipídicas pequeñas (21). El citosol presenta un abundante contenido de filamentos que se disponen en haces, siendo paralelos al eje mayor y que acaban insertándose en placas de fijación de la membrana celular. Existe otra diferencia en cuanto a orgánulos citoplasmáticos y es la presencia de mitocondrias con una matriz mucho más densa, de tamaño muy superior y presentando vacuolización en algunas zonas (22).

Las prolongaciones de las células neuroglícas terminan en forma de abultamiento o maza sobre los pinealocitos tipo I, otras células del tipo II o sobre las células que revisten los espacios perivascuales. El material viscoso, moderadamente electrodenso contenido en las pequeñas vacuolas lipídicas se secreta al exterior (espacio perivascular o al interior del III ventrículo(20) (23)) según los condicionantes generados a partir de la actividad neuroendocrina del eje gonadal (10).

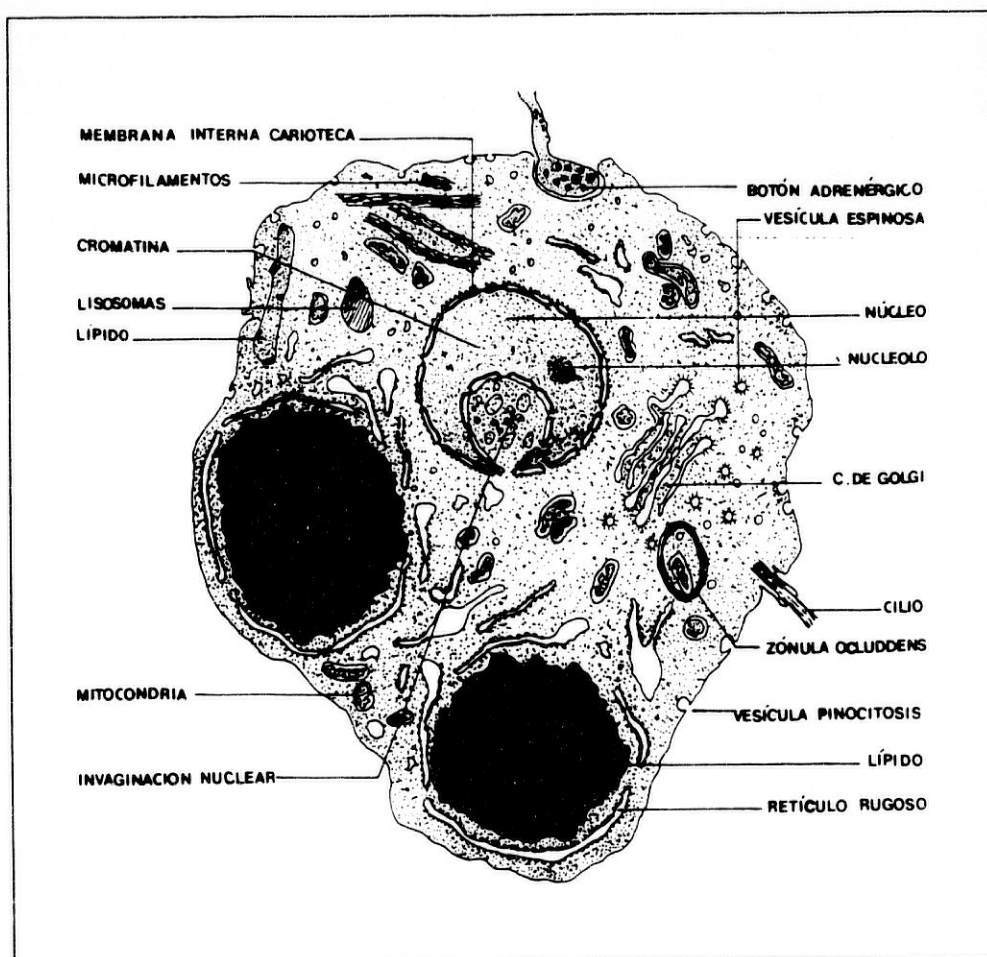
Este contenido varía con la edad, aumentando con la misma y adoptando una distribución por todo el órgano pineal; mientras que en los individuos jóvenes las vacuolas son escasas y se disponen en las mazas terminales.

Se ha puesto de manifiesto por técnicas histoquímicas el papel secretor del pinealocito como reservorio de melatonina aMT y de su precursor la serotonina (17).

Figura 1.5:

Célula intersticial

Gonzalez Gonzalez G, Alvarez-Uria M. La glándula pineal de los mamíferos. Summa, Oviedo, 1984.



Los procesos polares acaban principalmente en el espacio perivascular y en escaso número lo hacen junto a los vasos sanguíneos; sin embargo hemos comprobado que los tipos de productos de secreción se vierten al torrente sanguíneo. Este hecho se sostiene gracias a la existencia de estructuras que permiten la conexión intercelular:

a) Por un lado se encuentran las denominadas **cintas sinápticas o "sinaptic ribbons"**, que presentan una parte central electrodensa rodeada de vesículas claras (17). La morfología que adoptan estas estructuras es variable, desde bastoncillos a esférulas. Además se ven sometidas a un ritmo circadiano aumentando por la noche (24). Los bastoncillos se encuentran bajo control adrenérgico, mientras las esférulas están bajo otro tipo de control hormonal y neuronal (17). En experiencias realizadas *in vitro*, Vollrath puso de manifiesto efectos contrapuestos de aMT y serotonina sobre esférulas y bastoncillos.

Se han propuesto distintas hipótesis (18), (24), (25), en cuanto al papel de estas estructuras:

- 1.- ¿ Estarían implicadas en la síntesis de melatonina ?. No comprobado en distintos estudios.
- 2.- Controlando el número de β receptores; internalizando la zona de membrana donde se encuentran.
- 3.- Permitirían la información entre los pinealocitos de la información procedente de terminales nerviosas simpáticas, de tal manera que su número estaría en proporción inversa a la inervación.

b) Por otro lado también existen las **uniones GAP " gap junctions "**; cuya función es sincronizar metabólicamente y eléctricamente células vecinas. Estas estructuras que cuando se hallan presentes tienen formas atípicas no se encuentran en todas las especies animales ni en todas las zonas de la pineal; teniendo preferencia por agruparse en los folículos (17).

Además de los pinealocitos que constituyen la célula parenquimatosa por excelencia, existen otros elementos celulares:

- **Células gliales:** son especialmente abundantes en la especie humana. Corresponden a astrocitos, existiendo por un lado los de tipo fibroso que predominan en la periferia de la glándula formando una malla y por otro lado los protoplásmicos que se encuentran en la parte central constituyendo una barrera glial entre el pinealocito y el espacio perivascular (10).

- **Células pigmentarias:** en la pineal humana se describe la presencia de melanóforos,

que contienen meálnina, sin funci3n precisa (10).

.- **C3lulas cebadas:** aunque son escasas, se disponen formando ac3mulos celulares en la periferia del 3rgano. Producen histamina, siguiendo un ritmo circadiano (24).

.- **C3lulas endimarias:** se observan, por un lado en el interior de la gl3ndula procedentes del 3rgano subcomisural y por otro como limitando la pineal a nivel del receso suprapineal constituyendo los tanicitos, que se encargan del transporte bidireccional de sustancias, as3 como de los recesos epifisarios (21).

.- **Fibras musculares estriadas:** localizadas en la periferia del 3rgano y en la zona del tallo pineal. Su funci3n es desconocida (21), (10).

.- **Quistes pineales:** se observa su presencia, ya desde el nacimiento (10), no parecen interferir en la funci3n de la gl3ndula pineal.

.- **Calcosforitos:** se ha podido comprobar; en contra de la creencia de otros tiempos, acerca de la atrofia de la gl3ndula con la edad form3ndose cuerpos calc3reos; que la presencia de estos corp3sculos multilamelares indican una actividad secretora continua, y son consecuencia del dep3sito de calcio derivado del proceso de exocitosis habido en el intercambio con el complejo hormona-prote3na transportadora (19).

1.2.b) INERVACION Y VASCULARIZACION

b.1.- INERVACION.

Como hab3amos indicado previamente, la ep3fisis es un 3rgano ricamente innervado. Ya desde la vida intrauterina, presenta el nervio pineal con fibras amiel3nicas, que desaparece posteriormente en la especie humana (19).

Del ganglio cervical superior (GCS) parten fibras simp3ticas, que atravesando la tienda del cerebelo, dan lugar a uno o dos nervios coronarios que llegan a la pineal junto a los vasos sangu3neos. Estas fibras terminan en los espacios pericapilares y entre los pinealocitos pero sin contactar sin3pticamente con ellos (8), (9). La innervaci3n simp3tica tiene comprobada su funcionalidad, ya a partir del tercer trimestre. El contenido de norepinefrina (NE) de las terminales nerviosas fluctua, siendo m3nimo durante la noche lo que se corresponde con la mayor

producción hormonal de la glándula (26). La secreción de NE es fundamental en control hormonal epifisario.

La inervación parasimpática procede por un lado del núcleo salivar superior cuyas fibras colinérgicas van a establecer sinapsis axo-somáticas y axo-dendríticas (10) con las células parasimpáticas ganglionares dispersas por el tejido pineal (27) dando origen a fibras postgangliónicas; por otro lado proceden de células ganglionares aisladas que llegan a la epífisis junto con vasos procedentes de la carótida interna. En general estas fibras, igual que las simpáticas, finalizan en el espacio pericapilar o en el parénquima pero sin establecer sinapsis.

El papel de la inervación parasimpática aún no está bien definido, pero no parece tener gran trascendencia puesto que la supresión quirúrgica y/o farmacológica apenas si repercute sobre los pinealocitos (10).

La inervación procedente del sistema nervioso central (SNC) llega a la epífisis a través de tres vías diferentes: por un lado del sistema óptico, amígdalas y sistemas olfatorios, por otro procedentes del núcleo del rafe y de la hipófisis medial y lateral y por último de núcleos paraventriculares, supraquiasmático y del área preóptica.

Estas fibras pineopetales contienen como principal neurotransmisor serotonina (HT) con un importante papel modulador.

b.2) VASCULARIZACION

Desde el punto de vista arterial, es la cerebral posterior la que da lugar a las arterias coroidales posteriores que son las que brindan el riego sanguíneo a la epífisis.

El drenaje venoso es llevado a cabo en parte por la vena magna cerebral y en la unión de las venas cerebrales internas (8).

1.3 BIOQUIMICA

1.3.a) PRINCIPIOS GENERALES

La glándula pineal es rica tanto en componentes orgánicos como inorgánicos, en los que también se ha observado un comportamiento circadiano.

Sabemos de la presencia de **zinc**, en concentraciones elevadas y que desempeña un papel inhibidor de algunas enzimas que contienen grupos sulfhidrilos u otros receptores (28). Al parecer este ión desempeña un papel en la homeostasis intrapineal (29). También encontramos, de forma importante otros elementos, como son el **cobre** y el **magnesio**.

La capa arenácea de la glándula pineal está constituida por **hidroxiapatita** y **carbonitaapatita**.

El contenido lipídico es variable y puede oscilar del 3 al 10% del peso glandular, con un predominio **fosfolipídico** (aproximadamente un 50%), mientras el resto es **colesterol libre** y **glicéridos**. La concentración fosfolipídica viene mediada por neurotransmisores (noradrenalina NA y dopamina DA a través de receptores α -adrenérgicos). Este material lipídico parece estar involucrado en el metabolismo general y en la estructura de membrana dentro de la glándula. Además se ha demostrado una interacción entre lípidos pinelaes y esteroides sexuales afectando incluso a la síntesis de melatonina (30).

Los **hidratos de carbono** tienen un comportamiento circadiano en lo referente al depósito de glucógeno (31). La ruta predominante en la pineal, a diferencia del resto del sistema nervioso central es la de las pentosas fosfato. Desde el punto de vista funcional los derivados glicoproteicos del ácido neuramínico parecen tener un papel importante.

En cuanto a los **aminoácidos** de la pineal, que tienen ritmos circadianos dependientes de la actividad metabólica condicionada por el ciclo luz/oscuridad, encontramos principalmente taurina, ácido glutámico, glicina, glutamina y alanina, desarrollando un papel importante en las principales rutas metabólicas (32). Algunos como triptófano, ácido glutámico, fenilalanina, lisina y leucina van aumentando con la edad; mientras que otros van descendiendo como glutamina, glicina, asparagina y ácido aspártico. En la fase de oscuridad disminuyen los aminoácidos aromáticos, aumentando la actividad triptófano hidroxilasa originando los precursores de las series catecol, imidazol e indolamina.

La vía más conocida, es quizás, la del **triptófano** hacia la serotonina y melatonina, además interviene en la síntesis de la kinurenina implicada en la formación celular del ácido nicotínico y NAD (33); al parecer con repercusiones clínicas neurológicas cuando existen alteraciones a este nivel.

La **taurina** es otro aminoácido, con picos hacia la mitad del periodo de luz, que se

encuentra en concentraciones elevadas a nivel del pinealocito y su presencia parece estar determinada por un sistema de captación muy efectivo dependiente de sodio y que puede bloquearse con β -alanina u otro β -aminoácido, mientras que la noradrenalina (NA) puede determinar un aumento en la liberación de taurina mediado por AMPc y receptores β -adrenérgicos. La concentración circadiana que manifiesta la taurina se asemeja a la de NA. Funcionalmente puede dar lugar a alteraciones en la actividad de la NAT y en la síntesis de melatonina, a través de receptores β -adrenérgicos, cuya acción puede bloquearse con propanolol u otro β -bloqueante. También se ha descrito su papel como modulador del receptor GABA_A (34).

La **noradrenalina** es la catecolamina más abundante de la glándula pineal y se encuentra principalmente en las terminales nerviosas simpáticas. Su liberación viene determinada por estimulación eléctrica y mediada por receptores presinápticos α -adrenérgicos.

También la **histamina** muestra un comportamiento circadiano con aumento en la oscuridad y dependiente de receptores simpáticos adrenérgicos.

El **GABA** procede de la α decarboxilación del ácido glutámico y parece tener un papel importante en el control del ritmo circadiano de la melatonina (35). Desempeña una acción inhibitoria por su actividad postsináptica en las neuronas corticales, a través de receptores específicos GABA_A y GABA_B (36). Su liberación de las vesículas sinápticas es calcio dependiente condicionado por impulsos nerviosos. La acción más conocida es la mediada por receptores GABA_A que da lugar a una entrada de cloro en la célula con lo que la hiperpolariza aumentando así el umbral de excitabilidad neuronal.

Los nucleótidos de la adenina tienen un papel fundamental en el metabolismo energético y control biosintético de la pineal. Así la **S-adenosilmetionina** (SAME) es el donante de metilos más importante en las reacciones de transmetilación de todo el organismo. El **AMPc** funciona como segundo mensajero por la vía adenilato ciclasa, cuya actividad aumenta según los niveles de NA, presentando un ritmo circadiano con pico diez horas después del inicio de la luz.

En cuanto a los ácidos nucleicos, el **ADN**, en la rata, mantiene unas concentraciones constantes a lo largo de su vida (37); mientras el **ARN** varía de forma circadiana con pico cerca de la mitad de la fase de luz.

La retina y la glándula pineal muestran un contenido similar en relación a los **péptidos**; probablemente debido al origen común, a partir de evaginaciones diencefálicas (35). En la pineal

encontramos proteínas exógenas y endógenas cuya síntesis manifiesta un ritmo circadiano dependiente de hormonas gonadales, NA y luz ambiental. A través de las fenestraciones presentes en los vasos que irrigan a la pineal llegan grandes moléculas peptídicas como TRH, LHR, GnRH, α MSH, MIF, somatostatina y metencefalina. Además en la pineal nos encontramos neuropéptidos como péptido intestinal vasoactivo (VIP), neuropéptido Y (NPY), sustancia P, somatostatina (SS); neurotransmisores tales como DA, NA, serotonina, glutámico, GABA, taurina y otros péptidos como lisina vasotocina, arginina vasotocina (AVT), factor de crecimiento nervioso (NGF), péptido inductor del sueño δ (DSIP), proteína S-100, proteína fibrilar glial (GFA) y fosducin (MEKA) (35). Muchas de las acciones atribuidas a la pineal son llevadas a cabo por estos péptidos. **Tabla 1.3.**

El **triptófano**, precursor de la melatonina y otros indoles, se encuentra en la glándula en una concentración proporcional a la de la circulación sanguínea donde muestra un ritmo circadiano, que a nivel pineal fluctúa presentando dos picos, uno a las 9 y otro a las 21 horas (38). En la glándula parece almacenarse formando una proteína rica en residuos del mismo que se degrada por medio de una aminopeptidasa específica que libera el aminoácido facilitando de esta manera su incorporación a la ruta metabólica.

La **serotonina**, a diferencia de otras aminas, presenta una localización fundamentalmente intracelular y su concentración viene determinada por distintos factores: a) la actividad del enzima NAT, responsable de la conversión de la serotonina en N-acetilserotonina (NAS); b) la acción de los IMAOs que elevan la serotonina y c) los niveles de triptófano, precursor de la serotonina, cuya ruta metabólica se activa principalmente por la noche (38).

La **melatonina**, tiene un pico nocturno, y su concentración viene determinada por la actividad HIOMT, del sistema mensajero AMPc que regula la actividad NAT y de los inhibidores de la MAO que impiden la degradación de la melatonina que se lleva a cabo en el hígado donde la 6 OH-melatonina se conjuga en forma de glucurónidos y principalmente sulfatos.

En la pineal encontramos sustancias como la **pteridina** que participa como cofactor en hidroxilaciones enzimáticas de triptófano, fenilalanina y tirosina, además de limitante en la síntesis de aminas biogénicas (39). También encontramos **ubiquinona** o **coenzima Q**; pigmentos

Tabla 1.3:

Funciones de la pineal en las que pueden participar péptidos pineales
Ebadi M, Hexun TD, Pfeiffer RF, Govitrapong P. Pineal and retinal peptides and their receptors. En: Pineal Res Rev, vol 7. Reiter Rj, ed Alan R. Liss, Inc, New York. pp3-157, 1989.

Actividad antimitótica y malignidad
Agresividad
Apetencia por el alcohol
Efectos metabólicos sobre hidratos de carbono, lípidos y proteínas
Envejecimiento
Esquizofrenia
Estado hiperexcitable y epilepsia
Hibernación
Hiperextensión
Mantenimiento de la actividad rítmica (circadiana)
Mantenimiento del ciclo sueño/vigilia
Mantenimiento de la presión arterial normal
Menopausia
Modulación de la neurotransmisión inhibitoria del SNC
Modulación del eje hipotálamo-gonadal
Modulación del eje hipotálamo-adrenal
Modulaciones del SNA
Modulación del eje adrenal-tiroideo
Neuroinmunomodulación
Proliferación celular
Pubertad, fertilidad, embarazo
Regulación fotoperiódica de la reproducción
Regulación del peso corporal
Respuesta adaptativa al estrés
Sed y equilibrio hidroelectrolítico
Síndromes afectivos estacionales
Termorregulación

como **melanina**, **lipofucsina** y **homosiderina** además de un sistema **renina-angiotensina** con picos nocturnos que podrían mantener el equilibrio electrolítico intrapineal (40).

Además presenta un **complejo enzimático** con múltiples funciones catalíticas:

1.- Transferasas con distintas actividades:

a) Metiltransferasas: que incluye dos enzimas importantes en el metabolismo pineal como son la hidroxil-indol-O-metiltransferasa (HIOMT) y la catecol-O-metiltransferasa (COMT). Además existen otras como la histamina-N-metiltransferasa (HNMT) que no parece modificarse con la edad.

b) Acetiltransferasas: principalmente serotonina-N-acetiltransferasa (NAT) y la colina-transferasa (CAT).

c) Protein kinasa dependiente de AMPc: que incluye una proteína catalítica (protein kinasa) y otra reguladora (unida al AMPc) que permite la inducción de la NAT.

2.- Oxidorreductasas que incluye:

a) Deshidrogenasas: con un papel importante en el metabolismo energético y vías biosintéticas. Son lactato deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa, glicerofosfato deshidrogenasa, glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y deshidrogenasas NAD y NADP.

b) Monoaminoxidasas: con dos tipos diferentes, MAO_A y B. La MAO_B se encuentra en los pinealocitos y se caracteriza por no actuar sobre la serotonina, es termolábil, no se inactiva por la tripsina y es menos inhibida por la clorgilina; mientras que la MAO_A está en las fibras nerviosas simpáticas, actúa sobre la serotonina y la tiramina, es inhibida por la clorgilina e inactivada por la tripsina, resistiendo al calor.

c) Hidroxilasas: como fenilalanina hidroxilasa, tirosina hidroxilasa y triptófano hidroxilasa que se encuentra en concentraciones más elevadas que en el resto del SNC.

3.-Hidroxilasas:

A nivel exclusivo de las fibras simpáticas se encuentra la acetilcolinesterasa (41).

También hallamos fosfodiesterasa con ritmo circadiano e influenciada por mecanismos β -adrenérgicos, constituye el único mecanismo de extinción de la actividad del AMPc; en el sentido contrario de su formación a partir del ATP tenemos a la adenilato ciclasa que se encuentra en mayor medida a nivel de las células endoteliales capilares y terminales nerviosas. Además nos encontramos con el isoenzima II de la tiroxina 5'-desiodasa, activada por estimulación β -adrenérgica, que transforma la tiroxina en T_3 y que a nivel pineal permite concentraciones adecuadas de esta hormona.

4.- Isomerasas

Con la presencia de la glucosa fosfato isomerasa

5.- Liasas

Destacan, por un lado en la síntesis de las catecolaminas la DOPA descarboxilasa; y por otro la 5 hidroxitriptófano descarboxilasa que interviene en la síntesis de indolaminas. También, aunque con niveles muy bajos, se encuentra la anhidrasa carbónica.

1.3.b) RUTAS METABOLICAS

El sustrato del que van a partir las rutas metabólicas primordiales de la pineal es el **triptófano**, desde donde se desarrollan cuatro vías principales:

1.- **Vía de la kynurenina** cuyo sistema enzimático se encuentra a nivel hepático y cerebral. Esta ruta representa la de mayor importancia desde el punto de vista cuantitativo

El triptófano, es captado contra corriente a partir del torrente sanguíneo y una vez en el pinealocito se produce una rotura del anillo pirrólico por mecanismo oxidativo, a través de la triptófano pirrolasa dando lugar a la formil-kynurenina sobre la que actúa la enzima indoleamínica 2,3-aeoxigenasa (42) originando como producto final de esta vía la L-Kynurenina.

A nivel hepático y a través de esta vía, el triptófano actúa como precursor de los nucleótidos con un papel más relevante incluso que los de la dieta.

Esta vía viene regulada por múltiples factores:

a) Aminoácidos que desde la dieta condicionan un incremento de la actividad triptófano pirrolasa; así se comportan fenilalanina, el mismo triptófano y la leucina (43).

b) Fármacos que actúan a través de distintos mecanismos:

b.1.- Alterando la actividad de la triptófano-pirrolasa; existen tanto inductores como la reserpina, clorpromazina, ácido acetil salicílico, histamina y adrenalina como inhibidores serotonina, hidroxitriptófano y alopurinol.

b.2.- Modificando factores relacionados con la piridoxina pudiendo consumirla como es el caso de la insulina y la tiroxina ; o bien compitiendo con el sustrato por tener una estructura similar siendo el caso de la metildopa, o también por inducir un déficit funcional de la B6 como lo hacen los iones metálicos.

b.3.- Alterando el eje hipofiso-suprarrenal como reserpina, histamina, adrenalina, clorpromazina, ácido acetil salicílico.

c) Hormonas: a través del eje hipofiso-suprarrenal, ya que ACTH y corticoides aumentan la actividad triptófano pirrolasa (44). Intervienen también los esteroides sexuales, que explicarían las diferencias intersexuales; así como las hormonas tiroideas que implican un consumo de B6.

d) Luminosidad: que induce reacciones fotoquímicas que llevan a un mayor consumo de riboflavina.

e) Vitaminas: la B6 o piridoxina ejerce un papel como cofactor de múltiples enzimas de distintas rutas metabólicas, dando lugar a un incremento de la activación enzimática piridoxin dependiente. Además es un elemento básico en la absorción intestinal de aminoácidos y transporte activo a través de membranas celulares y de la barrera hematoencefálica (45). Otras vitaminas del complejo B como B1 (tiamina), B2 (riboflavina) o B12 (cianocobalamina); intervienen de forma indirecta.

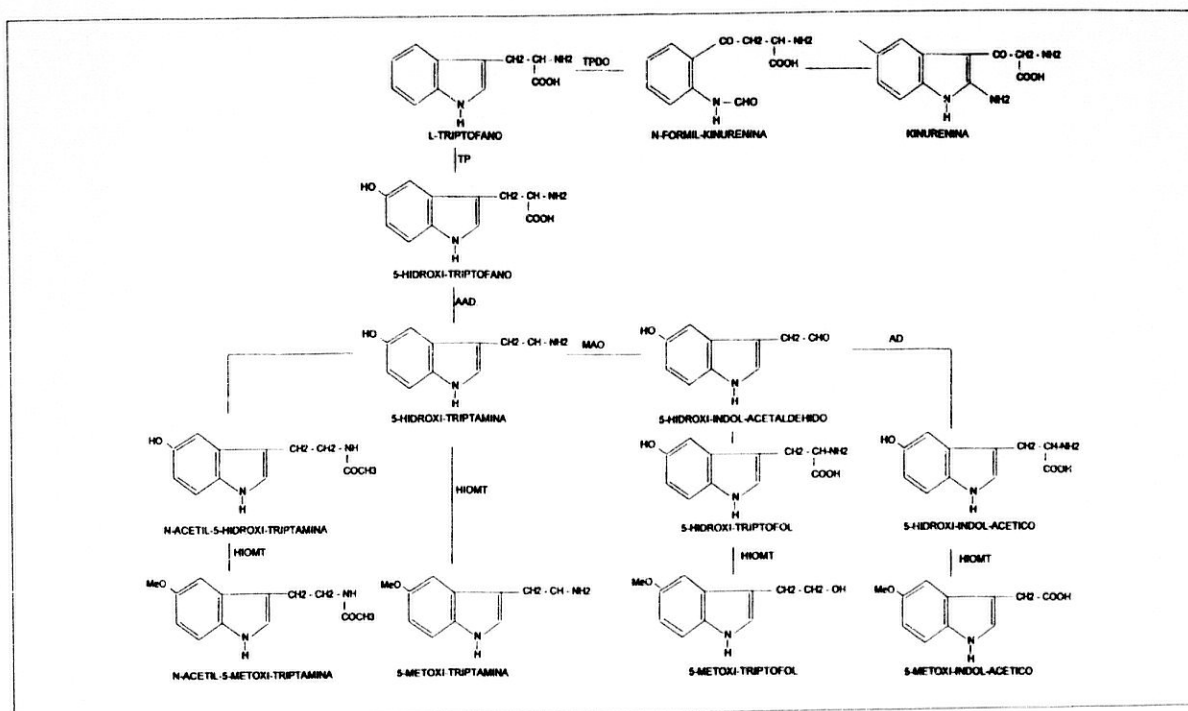
2.- **Vía de los hidroxindoless** tiene lugar en el sistema nervioso y en el sistema neuroendocrino difuso. Sólo de un 3 a un 5% del triptófano ingerido en la dieta sigue esta vía metabólica.

El triptófano, cuya biodisponibilidad es fundamental para el comienzo de esta vía, sufre

Figura 1.6:

Vía de degradación del triptófano hacia serotonina y melatonina.

Muñoz Hoyos A, Fernández García JM, Acuña Castroviejo D. Aspectos morfofuncionales y fisiopatológicos de la glándula pineal. Consideraciones de interés pediátrico. Eds Muñoz Hoyos A, Fernández García JM, Acuña Castroviejo D, Madrid, 1994.



(50). Parece ser que la oscuridad constante produce un gradual aumento en la actividad enzimática, así como un descenso gradual ante una constante luz o por la extirpación del ganglio cervical superior, en estas circunstancias no se observan cambios en la K_M sugiriendo este hecho que lo que ha tenido lugar ha sido una disminución en el número de moléculas activas (51); sin embargo a lo largo del día hay pocos cambios en la actividad de la HIOMT. Como factor limitante de la velocidad enzimática se puede considerar la saturación pos NAS, lo que podría favorecer la síntesis de los hidroxíndoles.

3.- Vía de los Índoles.

Esta vía tiene lugar gracias a la acción de las bacterias de la luz intestinal que a través de la triptofanasa rompe el triptófano en indol, metil indol (escatol), ácido pirúvico y amoníaco. Además a través de esta vía se producen otros metabolitos como el ácido indol-acético que se elimina en orina en forma libre, conjugado y en parte transformado en indol-láctico; también el ácido indol láctico y el indol acetyl glutamina.

4.- Vía de los Metoxiíndoles o de la melatonina (aMT).

Al igual que la vía de los hidroxíndoles, parte del triptófano y una vez llegados a la síntesis de serotonina, cuyos valores fluctúan de forma significativa (más de un 50%) diariamente con un nivel máximo poco después del mediodía, con un descenso de hasta el 20% al anochecer; acaba almacenándose de forma preferente en las terminales simpáticas (52).

La principal ruta por la que opera la 5-OH-triptamina es la metabolización mediada por la serotonina N-acetil-transferasa o NAT cuya actividad varía también de forma diaria alcanzando su pico por la noche hasta 30 o 70 veces superior a la basal (53) y que actúa como principal regulador de los niveles diarios de serotonina y melatonina. Este enzima de localización principalmente citoplasmática presenta una regulación multifactorial. De forma intrínseca es un enzima termolábil; esta inestabilidad se bloquea con Acetil Co A, cisteamina y penicilamina. Además en la pineal se ha encontrado una sustancia inactivadora de la NAT denominada NIS, de tal forma que en la regulación se ha implicado un equilibrio entre el Acetil Co A, NAT y NIS (54). Otras sustancias con fuerza iónica alta como el citrato, el ATP y el fosfato parecen proteger al enzima a través de un mecanismo desconocido mediado por una proteína específica de la pineal, la fosfoproteína I (55).

Como mecanismo regulador enzimático intracelular, destaca la presencia del AMPc,

segundo mensajero, cuya presencia es dependiente de estimulación β -adrenérgica y que interviene por un lado con la síntesis de macromoléculas, ARN y proteínas (56) necesarias para la estimulación de la NAT y por otro por otro lado da lugar a una hiperpolarización que induce la actividad de la NAT probablemente secundario a los cambios redox que genera en el citosol. Además el AMPc estabiliza el enzima y lo mantiene de forma activa. Los niveles de AMPc, como hemos dicho previamente, están condicionados por mecanismos β -adrenérgicos, de tal manera que tras su bloqueo con propanolol se produce un descenso rápido del segundo mensajero, al igual que ocurre con la exposición lumínica; ambos dan lugar a una inactivación enzimática a través del intercambio tiol-disulfuro (57).

A nivel transináptico la actividad NAT depende también de la estimulación β -adrenérgica mediado por la acción de NA que activa la adenilato ciclasa de la membrana del pinealocito. Por este mecanismo las sustancias que inducen una liberación de NA pueden estimular la NAT; así se comportan sustancias como cocaína, desmetilimipramina, inhibidores de la MAO; pargilina catrón y harmina (58). Existen también otros neurotransmisores como la L-DOPA que puede activar la NAT de la glándula denervada al transformarse en una amina biógena activa. También la DA aumenta la melatonina (59), y la octopamina. La serotonina, en cambio, puede actuar como inhibidor de la actividad de la NAT al ser un cosustrato para el catabolismo de la acetil CoA (60). El GABA, que se encuentra en elevadas concentraciones, actúa bloqueando la acción mediada por la NA a través de los receptores α -adrenérgicos (61), además la activación del complejo GABA-BNZ ejerce un efecto inhibitor sobre la producción de melatonina.

Las señales adrenérgicas que liberan NA de forma rítmica, están definidas por la luz ambiental a través de sus conexiones retinianas vía núcleo supraquiasmático por el haz retino-hipotalámico a través del ganglio cervical superior.

Otros factores que pueden influir en la acción de la NAT son los fármacos como el isoproterenol que es un análogo de NA y actúa estimulando la NAT, la desmetilimipramina y la pargilina que impiden la captación y destrucción de NA respectivamente. Los β -bloqueantes inhiben la NAT así como cicloheximida que bloquea la producción al inhibir la síntesis proteica y la ouabaina que despolariza la membrana (28).

La luz también tiene efecto inactivador sobre la NAT, debido al efecto inhibitor sobre la liberación de NA y activación del AMPc. Como previamente habíamos comentado, dicho efecto estaría mediado por un intercambio disulfuro (62).

El estrés es otro factor que permite un aumento de la actividad NAT lo que supone alrededor de un 10% del incremento nocturno en los animales normales; mientras que este efecto es equivalente a la elevación nocturna cuando se produce un bloqueo en la captación de catecolaminas, lo que pone de manifiesto la importancia de los mecanismos de recaptación de catecolaminas lo que permite mantener unos niveles idóneos de estimulación (63). Además debemos tener en cuenta la existencia de un eje pineal-suprarrenal por el papel que desempeñan los corticoides adrenales en la regulación de la NAT y síntesis de melatonina (64).

La función de la serotonina N-acetil-transferasa, como indica su nombre consiste en la transferencia de un grupo acetilo del cofactor acetil CoA al aceptor de aminas, proceso que tiene lugar a nivel citoplasmático.

La serotonina o 5-OH-triptamina también puede convertirse en melatonina a través de una segunda vía que incluye un doble paso; inicialmente N-acetilación y posteriormente O-metilación.

Desde el punto de vista clínico se han encontrado alteraciones en cualquiera de las vías metabólicas del triptófano, tanto en procesos patológicos adquiridos como metabulopatías congénitas que incluyen errores innatos del metabolismo de este aminoácido.

a) Vía de la Kynurenina. Se ha demostrado en múltiples procesos, entre los que se incluyen los siguientes: aciduria xanturénica familiar, enfermedad de Hartnup, síndrome del pañal azul, triptofanuria congénita, acrodermatitis enteropática, artritis reumatoide, neoplasias, celiacua, cirrosis, convulsiones febriles, epilepsia, depresión nerviosa, escleroderma, esprue tropical, esquizofrenia, hemopatías, hepatopatías, lupus, porfiria, raquitismo, retraso mental, síndrome carcinoide, tuberculosis, alcoholismo crónico y abstinencia reciente, etc (65).

b) Vía de los hidroxindoles. En general, las patologías que presentan trastornos del metabolismo del triptófano suelen afectar todas las vías, aunque predomine la alteración particular de alguna de ellas. Esta vía se ve afectada en los siguientes procesos: fenilcetonuria, analgia congénita, depresión, esquizofrenia, hidrocefalia, síndrome de Down, cirrosis, infarto de miocardio, obstrucción y resección intestinal, síndrome carcinoide, síndrome de malabsorción, toxemia gravídica, etc.

c) Vía de los indoles. Esta vía se encuentra afectada fundamentalmente en trastornos congénitos del metabolismo de los aminoácidos: fenilcetonuria, enfermedad de Hartnup, (trastorno

del transporte renal del triptófano), síndrome del pañal azul (malabsorción intestinal del triptófano), y la triptofanuria congénita (déficit de triptófano pirrolasa).

d) Vía de la melatonina. La modificación de esta vía metabólica se ha observado en los pinealomas , en las afecciones reumáticas así como en las múltiples aportaciones de estudios recientes que confieren a la melatonina un papel fundamental como antioxidante.

1.4 REGULACION DE LA SINTESIS DE MELATONINA

La principal hormona que produce la pineal, es la melatonina. sobre ella se ha llegado a decir , que se trata del elixir de la juventud, que es un fabuloso inductor del sueño , que actúa como una eficaz droga anticonvulsivante..., etc, todo ello atribuido en gran parte a su potente acción antioxidante (66).

La regulación de esta hormona presenta una gran complejidad; sin duda debemos agradecer en gran parte las conclusiones obtenidas a los estudios realizados en mamíferos, principalmente roedores (ratas, hamster..etc) (67).

En general tenemos que partir de la base sobre la síntesis de los metoxiindoles que se encuentra controlada por un impulso nervioso simpático que les imprime un ritmo circadiano sincronizado con el ciclo de la luz y que a su vez es modulado por otras hormonas circulantes, que actúan modificando el metabolismo pineal. (68).

Entre los factores implicados destacan:

a) La **regulación lumínica**: a través de la ruta nerviosa descrita anteriormente que viene regida por el aumento nocturno de noradrenalina, mediada a su vez por la tasa de luz ambiental, agonista de receptores α y β y por tanto capaz de actuar sobre los receptores $\alpha 1$, $\beta 1$, $\alpha 2$, $\beta 2$; pero sobretodo $\alpha 1$ y $\beta 1$, que se encuentran localizados en la membrana de los pinealocitos. (69). Una vez estimulados los receptores adrenérgicos origina el mismo ritmo circadiano a las enzimas sintetizadoras (NAT e HIOMT), así como de los productos intermedios (serotonina, acetil-hidroxitriptamina...etc.)

La actividad NAT aumenta de forma considerable de 30 a 70 veces por la noche, siendo por tanto facilmente manipulable con luz y fármacos, actuando de forma diferente frente a HIOMT que sólo aumenta por la noche de un 10 a un 20% y lo hace de forma progresiva (70)

siguiendo movimientos similares a la concentración de GMPc intracelular, que podría ser el responsable de la regulación de dicho enzima.

b) **Variación de los β receptores**, existiendo un incremento nocturno, lo que facilita la máxima acción de noradrenalina que permite estimular la producción de melatonina (71). Estos β receptores sufren cambios dinámicos que dependen de la ocupación por agonistas, dando lugar a desensibilización con internalización en la membrana plasmática.

La N.A actúa inicialmente sobre los receptores β_1 circunstancia que facilita el paso rápido de serotonina a melatonina, seguidamente actúa sobre los receptores α que potencian el efecto β receptor (72). Estos hechos están siendo investigados in vivo; así en las ovejas se ha comprobado que el ascenso nocturno de la melatonina es bloqueado tras la administración de prazosin (bloqueante α), pero no por el propanolol. Esta regulación y estimulación, al parecer está condicionada también por el efecto lumínico, teniendo pruebas en el hámster sirio en los que aunque se estimulen los receptores con β agonistas no se produce un aumento de melatonina; aumento que si se produce cuando la estimulación tiene lugar por la noche (74). Esta respuesta es similar a la encontrada en el ser humano (75).

La acción que se produce tras la unión de NA con β receptores provoca una estimulación de adenil ciclasa mediada, de forma rápida (unos diez minutos), por GTP-adenilato ciclasa, que se encuentra en la membrana, desapareciendo el efecto consecuencia de la desensibilización (76). Este AMPc es el responsable de la síntesis de aMT por estimular la actividad NAT (76) que actúa disminuyendo los niveles de serotonina aumentando los de N-acetil-serotonina. En relación a los niveles de HIOMT, dependen en gran medida de la estimulación transináptica aunque también se ha propuesto un mecanismo hormonal mediado por catecolaminas y corticosteroides circulantes (77).

c) **Fotoperiodicidad**. Se considera el factor más importante regulador en la producción de melatonina, así durante la noche tiene lugar la máxima producción, mientras que durante los periodos o intervalos de luz están asociados con los niveles más bajos de melatonina.

Se han visto diferentes respuestas en la concentración de melatonina, según las especies, bajo distintas circunstancias de exposición a la luz durante la noche. Las propiedades de la luz que se han visto que influyen son la intensidad, el tiempo de exposición y la longitud de onda. La respuesta diferencial según especies se debe, al parecer, a que en los animales típicamente nocturnos tienen retinas en las que dominan los bastones; mientras que en los animales diurnos

predominan los conos.

En el hombre es posible la supresión parcial en la producción de aMT nocturna por parte de la pineal (78). En los roedores y otras especies se cree que la inhibición lumínica es un fenómeno que sigue la ley del todo o nada.

En cuanto al tiempo de exposición se ha visto que tras dos o tres horas de luz normal interior de aproximadamente 50-150 uW/cm de intensidad se inhiben los niveles de aMT en seres humanos psicológicamente normales (78); en la rata es suficiente un minuto de luz, cinco segundos para la ardilla Richardson y sólo un segundo para el ratón blanco y el hámster sirio (79,80).

Se ha puesto de manifiesto en roedores nocturnos la no supresión de la aMT tras la exposición a la luz de la luna, sin embargo al exponer artificialmente a una luz de la misma intensidad que la de la luna suprime la producción de aMT; este hecho podría hablar de otras propiedades de la luz implicadas como la longitud de onda.

d) **Estación del año** ya que condiciona la duración de la noche y el día , que también se ve modificada por la latitud.

Se han visto patrones estacionales independientes de niveles hormonales en ovejas normales y en ovariectomizadas, mostrando una mayor secreción de aMT en las estaciones en las que las noches son más prolongadas. Estos hechos están pendientes de ser valorados en humanos.

e) **Edad**. En los recién nacidos hay un ritmo diario evidenciable en la sangre de cordón, que es de origen materno, ya que la pineal del recién nacido es incapaz de imprimir a su secreción tal periodicidad circadiana (81). Sin embargo a pesar de esa incapacidad rítmica, la pineal es funcionante, lo que se ha podido demostrar en recién nacidos sanos sometidos a fototerapia (por lo tanto con ojos tapados y en plena oscuridad), respondiendo a los cambios en la tasa de luz ambiental de la misma manera que en el adulto (82).

Es a partir del tercer o cuarto mes cuando se establece el ritmo circadiano de secreción típico de la melatonina (83) una vez que el eje hipófisogonadal entra en una fase silente hasta la pubertad. Se acepta de modo unánime que la máxima secreción de aMT ocurre durante la infancia, con un pico máximo en el segundo año de la vida iniciándose a partir de ese momento

un descenso, tanto por la caída de los valores absolutos como por aplanamiento de su ritmo circadiano (84).

En la edad avanzada existe una reducción nocturna considerable en la capacidad pineal para producir aMT, mientras que los niveles más bajos durante el día parecen estar mínimamente afectados.

Esta reducción en la producción de aMT no se ha comprobado a nivel de la actividad pineal ni en los niveles enzimáticos (NAT) de los roedores ancianos, ya que al someterlos a días cortos, regresa a una actividad normal (85). En el hombre anciano se ha demostrado que las tasas plasmáticas de melatonina durante las horas nocturnas decrece con la edad así como los niveles urinarios de 6 OH-aMT (principal metabolito hepático de la melatonina)(86).

Valorando los conocimientos obtenidos de la experimentación animal y en humanos, se puede llegar a la conclusión de que la edad va ligada a una reducción de la actividad funcional glandular. Aunque se han implicado con el envejecimiento glandular la presencia de calcificaciones, la mayoría de los autores concluyen que su presencia no afecta la función pineal y que se relacionan fundamentalmente con animales de gran tamaño y de mayor edad.

f) **Factores genéticos.** Son pocos los resultados obtenidos en relación a dichos componentes; en general hay experiencias que vienen a demostrar que determinadas razas de ratas tienen unos niveles de aMT durante el día más uniforme que otras criadas en condiciones especiales, aspecto que se atribuye en principio no sólo al linaje sino a factores de tipo genético (87).

En la especie humana también existen diferencias interindividuales en el ritmo de secreción circadiano, tanto en el nivel como en el patrón de secreción; incluso se ha evidenciado la no elevación de la secreción nocturna de aMT (68), que en ausencia de patología probablemente sea debido a factores genéticos.

g) **Regulación hormonal.** Estas moléculas son fundamentales y actúan como moduladores junto al principal estímulo de carácter nervioso.

g.1) Hormonas gonadales : Parece existir una interrelación recíproca entre el sistema reproductor y la glándula pineal. El desarrollo puberal se explica mediante un progresivo incremento en la amplitud y frecuencia de la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH o LHRH) por el núcleo arcuato del hipotálamo; esta hormona estimula

la secreción de LH y FSH que inducen la maduración de ovarios y testes (88). El eje hipotálamo-hipófiso-gonadal es bastante activo durante el periodo fetal hasta los dos-seis meses de vida y permanece silente de los dos a los diez años de edad. Una de las teorías implicadas en el desarrollo puberal implica la acción de las hormonas pineales, se ha descrito en los tres primeros meses de vida un bajo nivel plasmático de aMT, lo que coincide con una elevada concentración plasmática y urinaria de testosterona así como urinaria de LH. A partir del tercer mes y coincidiendo con una elevación plasmática de aMT se va produciendo una inhibición de la actividad hipotálamo hipofisaria y por tanto de la función gonadal; situación que se mantiene hasta el inicio de la pubertad.(89,90). En la pubertad se ha podido ver un significativo descenso de aMT junto con un incremento de ML, diferente según sexo, ocasionando el disparo del gonadostato y desencadenando los cambios hormonales propios de la pubertad y maduración sexual (91).

Varios componentes pineales comparten propiedades antigonadales, entre los cuales aMT y varios péptidos han recibido la mayor atención (42). De igual forma hormonas gonadales o adenohipofisarias afectan por mecanismo feed-back al pinealocito y/o a su inervación simpática, determinando un cambio en su actividad biosintética (77).

La amplitud del ritmo circadiano de aMT varía con el ciclo sexual en diversos mamíferos, presentando valores mínimos antes de la ovulación, probablemente relacionado con el incremento de estradiol. In vitro se ha comprobado un descenso en la producción de aMT al añadir FSH o concentraciones elevadas de PRL; mientras que se produce un incremento de melatonina con testosterona, estradiol, LH, TSH, GH y bajas concentraciones de PRL (92). El efecto de estas hormonas en la pineal viene determinado por la presencia de receptores específicos en fracciones subcelulares de la pineal. Así se han descrito receptores para estrógenos, que en la rata se encuentran localizados a nivel citoplasmático y nuclear (77); dependiendo la densidad de los mismos y el paso del citoplasma al núcleo del control noradrenérgico; también se han descrito receptores de progesterona, testosterona, 5 α -dihidrotestosterona, glucocorticoides, prolactina y aMT. Así encontramos que el impulso nervioso simpático no solo modula la respuesta pineal a la luz ambiental sino que también altera los receptores intracelulares y el metabolismo de las hormonas esteroideas por la pineal (77,92). Durante la fase lútea y coincidiendo con el aumento en la producción de progesterona tiene lugar una mayor concentración plasmática de aMT (93) que a su vez actúa sobre la capa de células granulosas del ovario aumentando la producción de progesterona (94).

El aumento de melatonina plasmático por la noche, también es inferior los días previos

a la ovulación (95).

En cuanto a la testosterona se ha podido demostrar, en ratas orquidectomizadas, que origina un descenso en β -receptores a nivel pineal, hipotalámico y cortical; efecto que no sucede con FSH y LH (96).

Las hormonas gonadales, ganodotrofinas, PRL, gonadotrofina coriónica humana (HCG), etc..., modifican la actividad de las neuronas simpáticas, probablemente actuando sobre las neuronas del SCG, incluso en ausencia de la integridad de sus conexiones pregangliónicas; por ello se podría considerar al SCG como integrador de la información neural y hormonal.

g.2) Hormonas del estrés: Durante el estrés se produce un incremento en la producción de NE, sin embargo se ha podido comprobar que las neuronas del SCG no se estimulan por estrés mientras que si lo hacen el resto de neuronas del sistema nervioso simpático.

Se ha podido ver que el estrés en humanos tiene efectos contradictorios, al igual que en animales en los que se ha demostrado que la capacidad de un determinado estímulo estresante para incrementar el contenido pineal y sérico en aMT depende del momento del día y de las manipulaciones previas que ha sufrido. Así en humanos, mujeres al realizar ejercicio físico, se produce un aumento en la concentración de aMT, tanto en las que realizan deporte habitualmente como en las sedentarias ; algunos reaccionan este hecho con la mayor incidencia de trastornos reproductivos en las mujeres atletas (98).

Se ha comprobado que el estrés agudo puede suprimirse mediante demedulación adrenal y por tanto podría deberse a la liberación de catecolaminas por la médula suprarrenal. La respuesta pineal al estrés crónico parece depender de los esteroides adrenocorticales y podría conducir a un descenso en la producción de aMT (99), (100). El estímulo pineal por catecolaminas circulantes, descrito por diversos autores, podría ser debido, según ellos al bloqueo de la actividad MAO que aumenta la HT disponible para ser convertida en melatonina (100).

Otras situaciones estresantes como la infraalimentación produce un descenso en los niveles de insulina con un aumento de las hormonas contrarreguladoras (adrenales) y un descenso de hormonas tiroideas y gonadales ; ésto conlleva un pico nocturno más precoz de aMT respecto a los controles, quizás por alteración de los β -receptores (99).

Se han considerado niños en situaciones estresantes agudas (SFA, convulsiones

epilépticas, convulsiones febriles, traumatismos físicos, intervenciones quirúrgicas) donde se induce una mayor producción de aMT cuya acción se describe como mecanismo endógeno compensador (101), (102), (103). En el modelo de estrés crónico en el que se han incluido niños en instituciones benéficas por problemas familiares, se pueden observar un agotamiento o declinación de la respuesta pineal (104); situación que podría deberse a que el exceso de catecolaminas en lugar de producir un estímulo de las terminales simpáticas pineales, originarían un bloqueo de las mismas suprimiéndose el efecto estimulante sobre el pinealocito (105).

g.3) Otras hormonas: Otras glándulas endocrinas no parecen influir en la regulación de la producción rítmica de aMT en animales de experimentación. En roedores ni la tiroidectomía ni la adrenalectomía modifican de forma importante la elevación nocturna de aMT pineal, aunque la hipofisectomía que elimina diversas hormonas reduce el ritmo de NAT y aMT (106).

h) **Campos electromagnéticos de baja frecuencia**. Son campos cuya frecuencia oscila entre 50 y 60 Hz muy baja en relación a otros (**tabla 1.4**) .

Tabla 1.4.

Frecuencias de diferentes campos electromagnéticos

Reiter R.J PhD, Robinson J. La maravillosa hormona natural de nuestro cuerpo. Melatonina. Ed. Sirio. Málaga 1995.

Rayos gamma	10^{20} Hz
Rayos X	10^{18} Hz
Luz ultravioleta	10^{16} Hz
Luz visible	10^{15} Hz
Luz infrarroja	10^{12} Hz
Microondas	10^{10} Hz
Ondas de radio	10^6 Hz
CEM	10^1 Hz

Estos campos originan a la larga alteraciones en el SNC, probablemente a nivel del complejo neuronal que regula la producción de aMT, así en ratas expuestas a 60Hz durante tres días se ha observado en el tejido pineal una reducción progresiva en la actividad acetiladora y un descenso de melatonina (107). Este déficit observado no es permanente ya que después de tres días apartadas del campo electromagnético se restablecen niveles normales de NAT y aMT.

i) **Alcohol** : Moss y colaboradores han observado en ratas mantenidas en un estado de intoxicación alcohólica una abolición del pico nocturno de aMT que además se acompaña de un ascenso de serotonina pineal, lo que viene a sugerir un déficit a nivel de la síntesis de melatonina (108).

j) Receptores implicados en la síntesis de aMT:

j.1) **Receptor β -adrenérgico** : En la mayoría de los animales la NE es el principal neurotransmisor implicado en la regulación pineal. Así la NE con pico nocturno conlleva un aumento de la actividad NAT que acetila HT y produce aHT precursor de aMT; siendo éste el paso limitante en la producción de melatonina y pudiendo bloquearse mediante propanolol (β -bloqueante).

j.2) **Receptor pineal para VIP** : En la pineal de la rata se ha podido comprobar la existencia de este tipo de receptores que además sufren un ritmo circadiano y actúan estimulando AMPc y NAT (109). El estímulo simultáneo VIP y receptores $\alpha 1$ produce un incremento en la síntesis de AMPc muy superior al que son capaces de inducir por separado.

j.3) **Receptores $\alpha 1$** : Estos receptores son regulados por la actividad simpática mediante NE; sin embargo no siguen un ritmo circadiano y tampoco disminuyen tras estímulo agudo con agonistas adrenérgicos. Sus variaciones en número ocurren lentamente como si entrasen en un proceso de síntesis y degradación. El estímulo selectivo de receptores $\alpha 1$ no altera la acumulación de AMPc ó GMPc pero potencia el efecto de receptores β incrementando x50 el acúmulo de AMPc y x50-100 el de GMPc (72).

k) **Mecanismos intracelulares**: Se han considerado como primordiales intérpretes de la señal transmembrana mediada por la activación del receptor, la adenil ciclasa y la proteína quinasa calcio-fosfolípido dependiente. Estas enzimas pueden actuar en distintos sistemas orgánicos tanto sinérgica como antagónicamente (76). La acción de estas enzimas conduce a un aumento de AMPc y GMPc.

1) Desarrollo cronológico del sistema generador del ritmo de melatonina

La tasa de luz ambiente tiene como estaciones fundamentales desde la retina a la pineal, el núcleo supraquiasmático y el ganglio cervical superior. La luz sincroniza el sistema generador de ritmos endógenos presente en el SCN, aunque en ausencia de ciclos luz/oscuridad las neuronas del SCN continúan oscilando de modo automático.

La exposición nocturna a la luz suprime la secreción de aMT y si la luz es administrada de modo ininterrumpido durante varios días, así mismo se suprime su patrón rítmico de secreción. En cambio bajo continua oscuridad el ritmo de aMT se desincroniza de los periodos de luz natural, pero persiste su oscilación cíclica que se completa cada periodo de veinticinco horas.

En la especie humana, ATTANASIO y colaboradores (83), (84) describen que las diferencias circadianas en la secreción de aMT se desarrollan entre el tercer y el noveno mes de vida postnatal. Ya en el primer mes la secreción de serotonina sigue un ritmo circadiano de gran amplitud, que disminuye entre los meses primero y tercero apareciendo entonces las diferencias noche/día en la secreción de aMT.

1.5) FARMACOCINETICA Y METABOLISMO DE LA MELATONINA

La administración oral de melatonina produce un incremento considerable de los niveles séricos una hora después de dicha ingesta, modificando de igual manera su excreción urinaria, lo que supone un 5% de la dosis administrada no sufriendo modificaciones.

Tras la administración oral la hormona se distribuye por todos los tejidos aunque presenta una mayor afinidad por la glándula pineal así como otros órganos endocrinos tales como ovarios, testes, corteza adrenal, tiroides, iris, coroides, etc y la cadena nerviosa simpática. En los humanos cuando se administra una cantidad homogénea de melatonina se llegan a obtener concentraciones séricas diferentes (110). Una vez ingerida y en el torrente sanguíneo se liga en un 60-70% a proteínas plasmáticas (albúmina), aunque esta unión no impide el paso a través de la barrera hematoencefálica. La vida media de la aMT oscila de 20 hasta 60 minutos según distintos autores (21), (110); lo que depende en gran medida del catabolismo hepático por ello se ha visto una vida media más breve en las ratas recién nacidas y un aumento de la misma en los enfermos de cirrosis (111). El 95% de la melatonina liberada en sangre es metabolizada en el hígado mediante la 6 hidroxilación seguida de conjugación además de otro proceso de deacetilación mediante una aryl-acylamidasa hepática hasta producir 5-metoxi-triptamina. Otro

proceso de metabolización no hepática proviene de la rotura del anillo pirrólico por la indoleamina-2,3-dioxigenasa con la producción de derivados de la kynureamina, probables mediadores intracelulares de los efectos de la melatonina.

Una vez metabolizada se elimina por orina y en las heces un porcentaje (aproximadamente un 5%) sin modificary el resto en forma de sulfato (70% del total) y glucuronato de 6-OH-aMT (112). En orina se mantiene una oscilación circadiana y las modificaciones de la concentración urinaria son consecuencia de las que suceden en el plasma (113).

Además la aMT aparece en otros fluidos corporales , así difunde desde el torrente sanguíneo de forma pasiva hacia la saliva suponiendo un 25-32% del valor plasmático (114) y que puede representar la fracción libre no unida a albúmina y biológicamente activa.

La pineal interviene modulando la secreción y composición del LCR condicionando con ello la excitabilidad neuronal y los mecanismos de transporte. A nivel del plexo coroideo la bomba sodio-potasio aumenta de modo activo la concentración de sodio en el líquido cefalorraquídeo y reduce la de potasio. La aMT, como hormona circulante, está realcionada con la estimulación de la secreción del LCR y posiblemente con la regulación del transporte de algún ión como el potasio a través del epitelio ependimario coroideo (115). La proximidad de la pineal al III ventrículo supone que sus productos pueden ser distribuidos a distintas áreas cerebrales a través del LCR, de ser así la concentración de aMT debía ser máxima a dicho nivel e ir descendiendo progresivamente conforme la muestra provenga de un nivel inferior. Sin embargo durante las horas de luz no se ha demostrado tal gradiente para aMT y sí para 5-hidroxi-indolacético (HA) (116).

La concentración de aMT presente en el LCR es menor que la del plasma, no va unida a proteína alguna y tiene su origen en el transporte activo que realiza el plexo coroideo. Tras la inyección en el LCR de aMT marcada, un 94% del total desaparece del cerebro en cinco minutos, dirigiéndose hacia el compartimento vascular y alcanzando la máxima concentración en el hipotálamo (4-5 veces más que en el resto del cerebro) y en el cerebro anterior (110). Conforme aumenta la edad del sujeto se produce una disminución de los niveles de aMT en el LCR cisternal, probablemente realcionado con la caída de la concentración plasmática anterior al inicio de la pubertad (116). En el SNC la aMT es rápidamente oxidada hacia N-acetil-5-metoxikinureamina, sustancia que supone un 15% del total de los metabolitos urinarios de la melatonina (110).

Otro punto de interés es la retina donde nos encontramos NAT e HIOMT necesarias para la síntesis de la melatonina, a dicho nivel no se producen alteraciones ni en la concentración ni en el ritmo circadiano tras pinealectomía. Se han detectado en humanos la presencia de dichas enzimas en otros tejidos, también implicados en la síntesis de aMT, nos referimos al tracto gastrointestinal y a los eritrocitos.

1.6) SUSTANCIAS QUE MODIFICAN LOS NIVELES PLASMATICOS DE MELATONINA

a) **Drogas que disminuyen la melatonina.**

De todos los medios conocidos para disminuir la provisión corporal de melatonina, quizás el más simple y efectivo sea tomar una dosis estándar de cierta prescripción bien conocida. La lista de drogas (**Tabla 1.5**) que depleccionan la melatonina incluye productos tan comunes como el ácido acetil salicílico, ibuprofeno, beta-bloqueantes, bloqueantes de los canales del calcio, píldoras para dormir, tranquilizantes, y al menos, un antidepresivo bien conocido. Las llamadas drogas sociales- cafeína, tabaco, alcohol- también pueden introducirse en la lista. La ingesta a largo plazo de estas sustancias podría incrementar, teóricamente, el daño producido por radicales libres con lo que supondría de vulnerabilidad para el cáncer, depresión del sistema inmune, etc.

Tabla 1.5

Reiter RJ PhD, Robinson J. La maravillosa hormona natural de nuestro cuerpo. Melatonina. Ed. Sirio. Málaga 1995.

SUSTANCIAS QUE PUEDEN DISMINUIR LA MELATONINA					
Alcohol	Clonidina	Fluoxetina	Metilcobalamina	Paracetamol	VitaminaB.12
Alprazolam	Dexametasona	Ibuprofeno	Metoprolol	Prazosin	
Aspirina	Diacepam	Indometacina	Nicotina	Propanolol	
Atenolol	Diltiazem	Interleukina-2	Nifedipina	Reserpina	
Benzerazida	Filodipina	Isradapina	Nisoldipina	Ridazolol	
Cafeína	Flunitrazepam	Luzindole	Nitrendipina	Tabaco	

a.1) AINES.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), son una familia de mitigadores del dolor

que incluyen el ácido acetil salicílico, ibuprofeno e indometacina. Voluntarios que tomaron sólo una dosis de ácido acetil salicílico o ibuprofeno por la tarde tuvieron una reducción del 75% en los niveles de melatonina (119). Sin embargo de todos los AINES, parece que la indometacina puede causar la mayor reducción en los niveles de melatonina, en un estudio se administró una preparación de liberación lenta de melatonina a seis voluntarios a las seis de la tarde, con esto se produjo un bloqueo completo del incremento nocturno de melatonina (120).

Los AINES también causan problemas en el sueño, probablemente por suprimir la principal ayuda para el sueño nocturno. En un estudio doble ciego realizado en 1994, investigadores de Bowling Green State University estudiaron los efectos de ácido acetil salicílico, ibuprofeno y paracetamol (droga no AINE) sobre el sueño. Los voluntarios pasaron la noche en el laboratorio mientras los investigadores monitorizaban su sueño con varios dispositivos de grabación. Los resultados mostraron que el ácido acetil salicílico y el ibuprofeno interferían con el sueño, mientras que el paracetamol no. Los investigadores especularon que el hecho de que los AINES suprimieran la ola nocturna de síntesis de melatonina puede haber jugado un papel en la alteración de los patrones del sueño (119). Los AINES pueden incrementar la presión sanguínea e interferir con las drogas antihipertensivas tales como los betabloqueantes. Este efecto negativo colateral podría ser consecuencia del efecto inhibitorio sobre la producción de melatonina (121).

a.2) BETABLOQUEANTES

Los betabloqueantes son ampliamente utilizados en problemas de naturaleza cardiológica, lo que incluye hipertensión arterial, arritmias cardíacas y angor. Son una amplia gama de productos tales como propranolol, atenolol y metoprolol. El nombre genérico de este grupo procede de su capacidad para interferir o bloquear los receptores beta-adrenérgicos, y su acción permite disminuir la frecuencia cardíaca así como provocar una vasodilatación arterial que es la responsable del descenso de la tensión arterial. Los estudiosos de la glándula pineal conocen desde hace décadas que los betabloqueantes abolen la producción de melatonina en animales de laboratorio; así cuando se realizan experimentos en los que es precisa la supresión de la producción de melatonina bien se realiza una extirpación de la glándula o se realiza una pinealectomía farmacológica con la administración de propranolol. En 1992 G.M. Braun, MD, demostró que los betabloqueantes son igualmente efectivos en parar la producción de melatonina humana.

Como con los AINES, los betabloqueantes tienen un número de efectos secundarios

negativos que pueden ser explicados por su efecto inhibitorio sobre la producción de melatonina tales como insomnio, pesadillas, falta de sueño reparador etc. En 1988 un grupo de investigadores suecos exploraron la posible relación entre los efectos perturbadores del sueño de los betabloqueantes y su conocida capacidad de bloquear la producción de melatonina. En esa ocasión fueron evaluados propranolol, atenolol y metoprolol y llegaron a la conclusión de que los voluntarios que tomaron metoprolol presentaron la máxima pendiente declinatoria en los niveles de melatonina y los problemas más severos de sueño. Comprobando una significativa relación entre la caída de melatonina y el porcentaje de disturbios nocturnos. Otros efectos colaterales severos sobre el SNC como pesadillas sólo se presentaron en los pacientes tratados con metoprolol, que en todos los casos se acompañaba de bajos niveles de melatonina (122). Otro posible efecto colateral del metoprolol fue elevar los niveles de colesterol (123), situación que también podría estar en conexión con los descensos de melatonina que parece inhibir la producción de colesterol (124), aunque aún no se ha investigado esta conexión.

a.3) ANTAGONISTAS O BLOQUEANTES DE LOS CANALES DEL CALCIO

Esta nueva generación de medicamentos cardiológicos incluye el bepridil, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina y verapamil (125). Su acción se realiza mediante el bloque especial de los canales que permiten la entrada del calcio en varias células del sistema cardiovascular. Esta acción permite la vasodilatación arterial así como un descenso en la demanda cardiaca de oxígeno. Sin embargo estas moléculas no gozan de la capacidad discriminativa entre células cardíacas y células pineales por lo que su consumo determina un bloqueo de la entrada de calcio en la glándula pineal, siendo esta entrada vital para la síntesis de melatonina. En experimentación animal con mandriles en 1986, se demostró con tres antagonistas del calcio nisoldipina, nifedipina y nitrendipina una reducción significativa de los niveles nocturnos de melatonina; sobretodo cuando las drogas se administraban de noche; el verapamil, en cambio, no tuvo efecto aparente sobre la producción de melatonina (126).

Otra droga antihipertensiva que reduce los niveles de melatonina es la clonidina, sustancia que actúa bloqueando los receptores alfa celulares; su administración nocturna causa una significativa reducción de melatonina. Efecto que se ha comprobado dosis dependiente (127).

a.4) ANSIOLITICOS

Al menos dos drogas ansiolíticas ampliamente utilizadas diazepam y alprazolam, inhiben

la producción de melatonina (128), (129). Ambas sustancias son del grupo de las benzodiazepinas. En un estudio con voluntarios a los que se administró 2 mg de alprazolam a las 9 p.m. redujeron los niveles de melatonina durante la noche (128).

a.5) ANTIDEPRESIVOS

Muchas drogas antidepresivas estimulan la producción de melatonina. Los ejemplos incluyen fluvoxamina, desipramina, y la mayoría de los inhibidores de la MAO. Pero el agente antidepresivo más popular, es decir, la fluoxetina puede disminuir los niveles de melatonina. En un estudio publicado en 1995 informa que pacientes depresivos tratados con fluoxetina presentaron niveles nocturnos de melatonina significativamente inferiores tras una semana de medicación, y sus niveles descendieron más aún tras seis semanas de uso (130). Esta podría ser la causa de algún efecto colateral atribuido a esta droga como el insomnio (125).

a.6) VITAMINA B-12

La vitamina B-12 o cianocobalamina, que forma parte de la inmensa mayoría de complejos vitamínicos, aunque también es cierto que en cantidades ínfimas; puede llegar a ocasionar una deplección de melatonina consumida en dosis elevadas. Ésto fue comprobado en el año 1992 en un estudio realizado en Japón, en el que se administró a nueve hombres sanos tres dosis diarias de vitamina B-12, lo que suponía un total de 3 mg diarios. En comparación con el placebo, la cianocobalamina ocasionó una deplección en los niveles de melatonina (131).

a.7) ESTEROIDES

La dexametasona; ampliamente utilizada en el tratamiento de múltiples afecciones como el asma, linfoma, shock, lupus, bursitis, tendinitis y artritis, causa importantes alteraciones en el sueño de los pacientes que la ingieren, así se han descrito insomnio y pesadillas. Se ha comprobado un descenso en los niveles máximos de nueve voluntarios, tras la ingesta de 1 miligramo de dexametasona, de 127 a 73 picogramos por mililitro (132).

b) Otras sustancias que depleccionan los niveles de melatonina

b.1) CAFEINA

La cafeína es una sustancia que permite alcanzar estados de alerta mediante el bloqueo

en la producción de melatonina. Se encuentra ampliamente difundida en muchas sustancias de uso cotidiano, además del café nos la encontramos en el té, en el chocolate, en las bebidas de cola, etc. **Tabla 1.6.** Considerando la eficacia de la cafeína para alterar el sueño, en el año 1994 se puso en marcha un estudio que pretendía relacionar dicho efecto con los niveles de melatonina; para ello se administró placebo frente a 200mg de cafeína. El estudio concluyó que la cafeína causa una significativa reducción en los niveles de melatonina (133). De la misma manera se pudo comprobar que la reducción de melatonina era mucho más importante si de forma simultánea los consumidores de cafeína se exponían a una luz muy intensa.

Tabla 1.6

Contenido de cafeína en sustancias de consumo habitual.

Reiter R.J PhD, Robinson J. La maravillosa hormona natural de nuestro cuerpo. Melatonina. Ed. Sirio. Málaga 1995.

Producto	Cafeína (miligramos)
Café (una taza bien cargada)	100
Variantes de té	Cafeína (miligramos cada 8 onzas)
Té negro	40
Té verde	25
Refrescos de cola	Cafeína (miligramos cada 12 onzas)
Coca-cola	34
Pepsi-cola	37
Tipos de chocolate	Cafeína (miligramos)
Chocolate negro (40 grs)	31
Chocolate semidulce (1/4 taza)	33
Chocolate con leche (40 grs)	9
Chocolate blanco (100 grs)	8

La cafeína además del insomnio, presenta otros efectos colaterales tales como ansiedad, arritmia, temblor, epigastralgias; incrementa, en las mujeres embarazadas, el riesgo de aborto espontáneo, elevación de los niveles de colesterol, aumento del riesgo de hipertensión, de arterioesclerosis y de dar a luz recién nacidos con bajo peso. Otros estudios masivos también han puesto de manifiesto una pequeña pero significativa relación entre el consumo de café y todas las causas de muerte (134).

b.2) TABACO

Al menos en dos estudios serios se ha puesto de relieve que los niveles nocturnos de melatonina son más bajos en los fumadores frente a los no fumadores. Teniendo en cuenta que los efectos del tabaco son devastadores por el hecho de aumentar el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, de cáncer, patología respiratoria, así como otros efectos menores como el insomnio, la presencia de un sueño fragmentado y las pesadillas podríamos preguntarnos la relación que tiene con el descenso de los niveles de melatonina (135).

b.3) ALCOHOL

El consumo de alcohol por las tardes, sin ser excesivo, lo que supone el equivalente a uno o dos vasos de vino, ha llevado a un descenso del 41% en los niveles nocturnos de melatonina, esta circunstancia según algunos científicos sería como consecuencia de que tal vez el alcohol interrumpa la producción de melatonina bajando el nivel de triptófano, aminoácido a partir del cual se elabora la melatonina (136).

Sin embargo también se ha podido comprobar que el alcohol puede estimular la producción de melatonina cuando se consume muy tarde (137).

1.7 IMPLICACIONES FUNCIONALES DE LA MELATONINA

La melatonina es una molécula con tres mil millones de años y con una gran implicación funcional ya que se la ha relacionado en múltiples procesos que llevan a la salud y el bienestar en el ser humano. Para explicar las acciones en las que interviene se ha lanzado una teoría que se apoya en el hecho de que la melatonina es una molécula muy antigua, se ha hallado en todos los animales y plantas examinados, desde el ser humano hasta las algas más primitivas; en todos los seres la estructura molecular de la melatonina permanece inalterable y mantiene una

producción con carácter circadiano (138) . Este hecho que en biología es bastante raro indica que esta hormona es esencial para la vida (139) . Las acciones que se le atribuyen son las siguientes:

1.7.a) TRANQUILIZANTE E INDUCTOR DEL SUEÑO

El primero que se percató de esta propiedad de la melatonina fue su descubridor Aaron Lerner que en el año 1960 inyectó a un ser humano melatonina, relatando como efecto más notorio la aparición de un ligero sopor, pronto otros investigadores comenzaron a estudiar esta sustancia, llegando a la observación prácticamente unánime de la aparición de somnolencia y relajación en los individuos que la ingerían. Inicialmente se consideró que podría tratarse de un efecto secundario de la melatonina, sin embargo hoy se piensa que ese efecto inductor del sueño es una de las principales funciones de esta hormona. Son muchos los experimentos realizados observando reacciones como tras la inyección de 75 mg de melatonina, la mayoría de los estudiados presentan un enlentecimiento de ondas cerebrales así como somnolencia y sueño profundo, manifestando al ser despertados, tras cuarenta y cinco minutos del experimento, una sensación de bienestar y de moderada relajación (118). No se requieren grandes dosis para ver la eficacia que presenta la melatonina, como previamente se ha comentado son muchos los experimentos realizados con esta hormona y las dosis han oscilado de forma importante así se han descrito en la literatura desde 240 mg hasta 0,1 y 0,3 mg mostrando en todos los casos una potente capacidad soporífera, reduciendo notablemente el tiempo necesario para quedarse dormidos (140), (141) .

Sin embargo hemos de considerar que el mercado farmacéutico oferta una amplia gama de medicación para combatir los problemas del sueño tales como antihistamínicos entre los que se encuentran difenhidramina, doxilamina que al atravesar la barrera hemato encefálica tiene efectos secundarios tales como sedación y modorra. Otro grupo farmacológico de gran interés para combatir el insomnio son las benzodiazepinas que presentan una baja toxicidad en relación a los antiguos barbitúricos y libres de la dependencia física que generaban; resultando bastante útiles en los insomnios relacionados con algún tipo de ansiedad. Las benzodiazepinas además se caracterizan por poseer distintas vidas medias, lo que indica en el caso de las de acción prolongada pueden ocasionar una continuación de sus efectos pasadas las habituales ocho horas de sueño; mientras que las que presentan una vida media corta pueden no llegar a cubrir esas horas de sueño reparador con lo que pueden llegar a ocasionar otros efectos secundarios negativos como depresión y ansiedad. Las benzodiazepinas además pueden presentar otro problema como es la aparición de una amnesia anterógrada; fenómeno que suele aparecer cuando se asocian otros factores como falta de sueño, ingestión de alcohol o desajuste horario. Este fenómeno se puso

de manifiesto tras administrar dos dosis diferentes de una benzodiacepina de acción corta como es el triazolam (Halción^R) y un placebo, a las dos horas de su administración se les lee una lista de palabras sin relación entre sí y al día siguiente se les pide que recuerden el mayor número de palabras posible, los resultados se muestran en la **figura 1.7** (142). Otro problema que parecen plantear las benzodiacepinas es la alteración de las fases del sueño, que bien es sabido podemos dividir en cinco fases diferentes: la fase conocida como de movimientos oculares rápidos o fase REM en la que efectivamente se producen movimientos oculares rápidos como si se estuviera viviendo una escena real, es dentro de esta fase cuando se producen las ensoñaciones (agradables y pesadillas). El resto de las fases del sueño se conocen como: I que se caracteriza por ser un sueño superficial que experimentamos inmediatamente después de estar dormidos, de esta fase se puede salir y entrar con facilidad, seguidamente se pasa a la fase II y posteriormente a las fases III y IV que se caracterizan por la presencia de ondas delta (143). Se consideran como prioritarias para la salud mental y física del individuo las fases REM, III y IV. La fase IV, donde tiene lugar el sueño más profundo y a la que se llega aproximadamente entre treinta y cuarenta y cinco minutos después de quedarnos dormidos, no es estática sino que permanecemos en ella durante algún tiempo y luego salimos de nuevo para adentrarnos en otra fase de ensoñaciones o fase REM y repetir las distintas fases del sueño en varias ocasiones durante la noche. Estas oscilaciones son las que se conocen como la arquitectura del sueño. **Figura 1.8.**

Las benzodiacepinas, al igual que el alcohol y otras sustancias que ayudan a dormir afectan el patrón del sueño de forma bastante importante ya que reducen de forma significativa el tiempo dedicado a las ensoñaciones o fase REM, lo que contribuye a la aparición de problemas de memoria así como alteraciones físicas y psíquicas en diverso grado (142). Las benzodiacepinas además ocasionan un notable acortamiento de las fases III y IV, lo que indica que un consumo prolongado de estas drogas puede llegar a abolir totalmente las fases profundas del sueño según R. Steinberg y M. Soyka (139).

La melatonina no presenta ninguno de los efectos adversos que se suelen asociar a los somníferos tradicionales, como ya se dijo en el año 1974 no distorsiona significativamente la arquitectura del sueño, respetando tanto su desarrollo como su patrón poligráfico (144). Al parecer ni siquiera con la administración de elevadas dosis de melatonina como 50 mg se han encontrado interferencias en la memoria, concentración, facultades motoras y de control (145).

Considerando la eficacia en la inducción del sueño de la melatonina en relación con las benzodiacepinas (temazepam) se ha podido comprobar que la melatonina es tan efectiva como el temazepam en relación al tiempo que el sujeto tarda en quedarse dormido, pero a diferencia

Fig.1.7

Efectos secundarios de las benzodicepinas

Afectación de la memoria tras la administración de distintas dosis de Triazolam en relación con un placebo. La gráfica muestra cómo dosis más elevadas afectan de modo más importante a la memoria. De Greenblatt DJ " *Pharmacology of benzodiazepine hypnotics.* " *Journal of Clinical Psychiatry* 1192; 53 (6): 7-13.

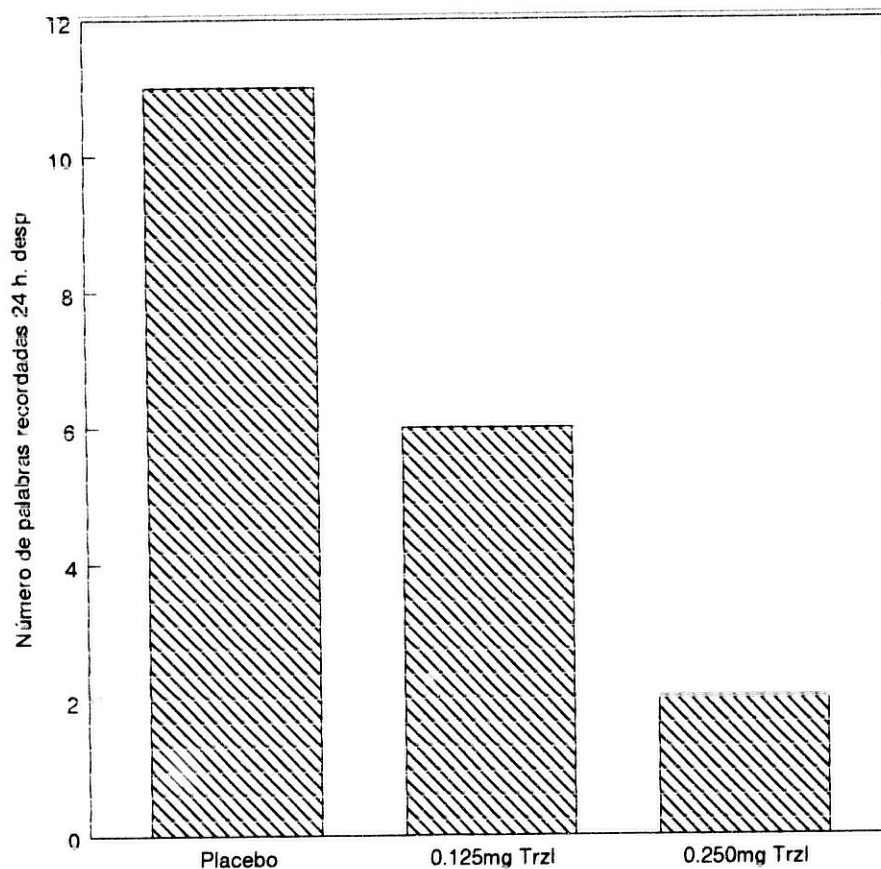
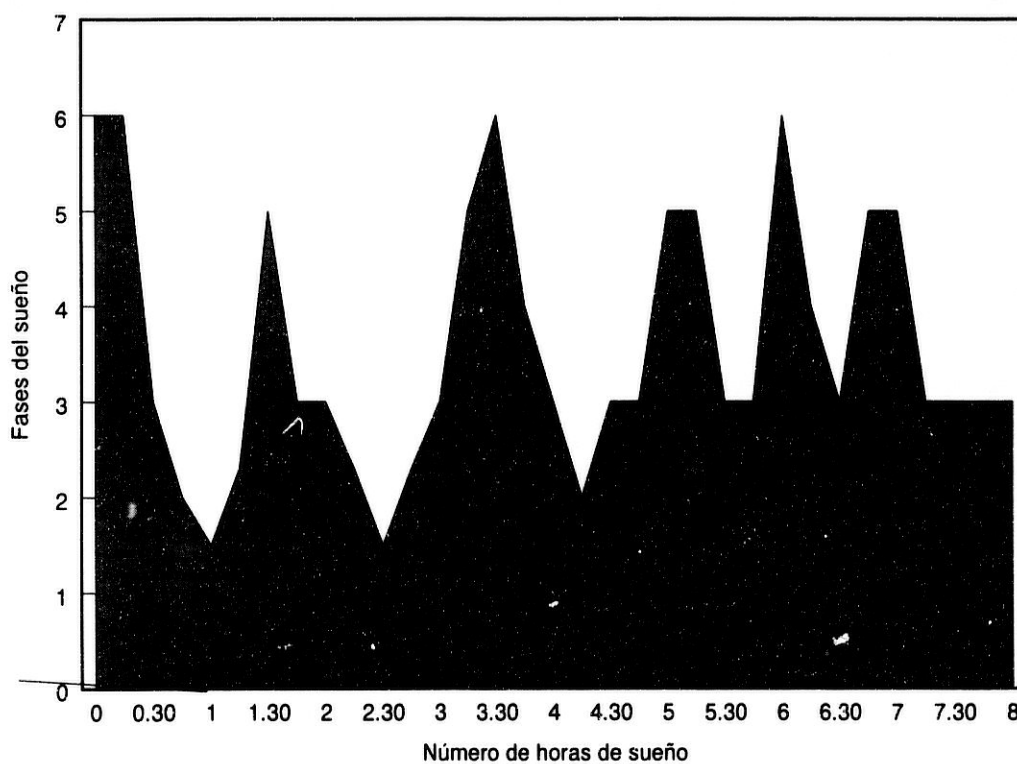


Fig. 1.8
Arquitectura del sueño

Figura que describe las oscilaciones en las distintas fases del sueño. Lo que se conoce como arquitectura del sueño. La primera mitad de la noche la pasamos principalmente en fases profundas, a diferencia de la segunda mitad donde predomina el sueño más ligero. *De Reiter RJ Ph.D., Robinson J. "La maravillosa hormona natural de nuestro cuerpo . Melatonina." Ed. Sirio. Málaga 1995.*

1= fase IV; 2= fase III; 3= fase II; 4= fase I; 5= REM; 6= Despierto



de la benzodiacepina la melatonina no demora la fase REM, con lo que la arquitectura del sueño es mucho más natural (146).

Aunque está clara la actividad hipnótica de la melatonina, aún no existe un claro mecanismo sobre cómo induce el sueño; a pesar de ello se han abierto dos posibilidades 1) alterando el ritmo circadiano con lo que cambia el momento en el que el individuo se queda dormido y 2) por presentar un efecto soporífero directo (139). Pero no hay ninguna duda sobre los cambios fisiológicos que conlleva la administración de melatonina, se produce una relajación con lo que los tiempos de reacción se alargan, el pulso se enlentece, se apodera una armoniosa tranquilidad y por último la temperatura de nuestro cuerpo desciende, comenzando con ello a sentir cierta somnolencia. El efecto de la melatonina sobre la temperatura del cuerpo es una de las claves para facilitar el sueño. Desde el año 1835 se sabe que la temperatura del cuerpo sigue un ciclo circadiano, elevándose durante el día y bajando en la noche. La variación de temperatura que experimentamos es tan sólo de un grado centígrado y suele coincidir con la primera subida de nuestros niveles de melatonina, que tiene lugar entre las nueve y las doce de la noche (147). En la actualidad se considera este descenso de la temperatura como un efecto directo de la melatonina.

1.7.b) CAPACIDAD ANTIOXIDANTE

La melatonina desde su descubrimiento en el año 1958 por Lerner, sabemos que es una hormona y que actúa como tal mediando su acción a través de receptores específicos; sin embargo y de forma casual se descubrió su capacidad como antioxidante al comprobar que influenciaba los niveles del enzima ATPasa Ca^{2+} - Mg^{2+} dependiente en células del miocardio que carecen de receptores para melatonina, acción mediada por su capacidad antioxidante que reduce los radicales libres presentes en la células y favoreciendo con ello el aumento de dicho enzima (148).

Los radicales libres son moléculas inestables por presentar en su órbita más externa un electrón no apareado y que tratan de encontrar esa estabilidad a través de robar un electrón a una molécula estable o bien cargando con otra molécula que presenta otro electrón desapareado. Las consecuencias a nivel celular se traducen como roturas y daños en las membranas celulares, inactivación de elementos enzimáticos vitales así como alteraciones en el código genético, para el organismo esto puede llegar a suponer la enfermedad e incluso la muerte (139).

La presencia de radicales libres, en parte es una consecuencia inevitable de la respiración,

que tiene lugar en la mitocondria donde se escapa un 5% de oxígeno que forma radicales libres; otra fuente de radicales libres la constituye las múltiples moléculas nocivas generadas por las células del sistema inmunológico en el caso de grandes invasiones virales o bacterianas. Por último otra importante forma de generar radicales libres deriva de la exposición a factores externos como la luz ultravioleta, el ozono, el tabaco, el bióxido de azufre, el alcohol, el humo de madera, los pesticidas, el asbesto, los herbicidas, la radiación y los solventes; sin lugar a dudas la proliferación de estos factores ha originado un importante incremento de patología neoplásica en los países industrializados (139).

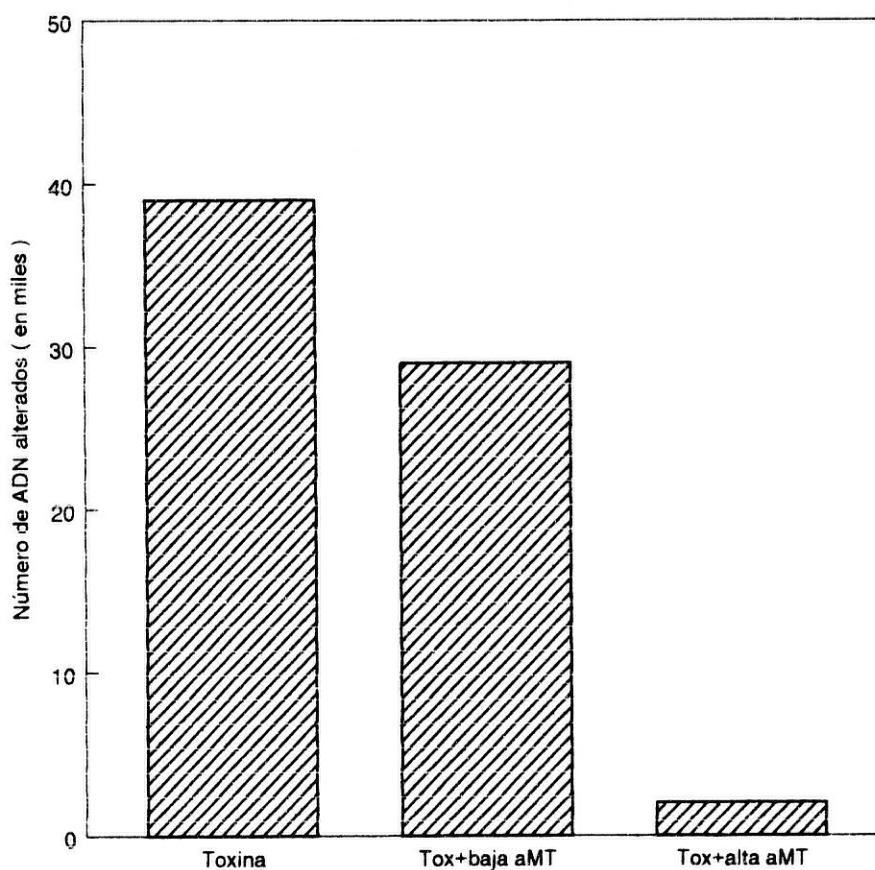
Para contrarrestar los efectos nocivos que causa la presencia de radicales libres en el organismo disponemos de un amplio arsenal de sustancias antioxidantes capaces de detener la formación de radicales libres o de limitar el daño que originan; estas sustancias proceden bien de la dieta o complementos alimenticios (vitamina E, C, betacarotenos, etc.) o bien con un origen endógeno entre los que destacan moléculas como el glutatión, el ácido úrico, otros enzimas como la glutatiónperoxidasa, la catalasa y la superóxidodismutasa (SOD), dentro de este grupo se debe mencionar con gran interés el papel de la melatonina (149). Así se ha comprobado que en la función protectora de membranas celulares la melatonina es al menos dos veces más potente que la vitamina E, considerada hasta el momento como el primer antioxidante soluble en lípidos (150), en relación a la neutralización de los radicales de hidroxil es cinco veces más potente que el glutatión (151) y quinientas veces más eficientes que el antioxidante sintético DMSO para proteger las células frente a la radiación (152)

Su papel como antioxidante se observa en distintas acciones, por un lado es capaz de prevenir el cáncer. Los radicales libres pueden comportarse como desencadenantes tumorales al dañar la información genética contenida en el ADN, así en experimentación animal, tras inyectar safrole (sustancia tóxica que produce grandes cantidades de radicales libres y conocido desencadenante tumoral a nivel hepático) en condiciones normales a las veinticuatro horas de la inyección se observan daños en las cadenas de ADN, sin embargo si previamente se administra melatonina el daño se reduce al 1% (153). **Figura 1.9.** Otros efectos nocivos importantes son los que produce la radiación capaz de crear radicales libres a partir de moléculas de agua transformándolas en radicales hidroxil (OH[•]) de alta agresividad por iniciar complejas reacciones en cadena. La melatonina se ha visto que previene a los linfocitos de los daños originados por la radiación de una forma más importante que otros antioxidantes (152). También se han encontrado evidencias sobre el papel de la melatonina para prevenir el desarrollo de cataratas, producto de la coagulación proteica desencadenada de nuevo por los radicales libres (154). Por último podemos indicar el relevante papel de la melatonina al ser capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, lo que podría llegar en un futuro a dar lugar a una mejora de las enfermedades

Fig.1.9

Papel protector de la melatonina sobre el ADN

Capacidad protectora de la melatonina en el ADN de células hepáticas en ratas tras inyectar safrole. Las mayores concentraciones de melatonina lograron evitar un 99% del daño ocasionado con la administración exclusiva de toxina. De *Vijayalaxmi BZ, Reiter RJ, Sewerynek E, Meltz ML, Poeggeler B. Melatonin protects human blood lymphocytes from radiation induced chromosome damage. Mutation Research 1995; 346 (1): 23-31.*



heredodegenerativas y como se ha podido comprobar es capaz de reducir el llamado daño por reperfusión en los accidentes cerebrovasculares ocasionados por una importante generación de radicales libres (155). Esta acción antioxidante de la melatonina fue inicialmente estudiada en dinoflagelados y últimamente en protozoos. En los organismos pluricelulares actúa como antioxidante eliminando los radicales libres así como contrarrestando la formación de los mismos a través de la producción de óxido nítrico. Estos efectos de la melatonina podrían explicar la acción anticonvulsivante y antiexcitatoria de este indol a nivel cerebral (156).

1.7.c) ENVEJECIMIENTO

Se ha especulado que el envejecimiento ocurre a causa de la imposibilidad de la glándula pineal en producir diariamente melatonina a partir de serotonina. Esta carencia conlleva un déficit nocturno de melatonina tanto en términos absolutos como respecto a la serotonina. Puesto que la melatonina produce efectos integradores y regeneradores de amplio espectro, su carencia puede conducir a desarreglos que normalmente se asocian al proceso del envejecimiento. Se ha puesto en evidencia el papel de la melatonina y de la serotonina en el control de las redes neuroendocrinológicas e inmunológicas así como en la inhibición del desarrollo de isquemias cardíacas, de la enfermedad de Alzheimer, la formación de tumores y de otros procesos degenerativos asociados a la senilidad (157). Como se indicó en apartados precedentes, la melatonina, va disminuyendo considerablemente con la edad. ROCENCWAIG y colaboradores en 1987 sugirieron que la melatonina tiene efectos antienvjecimiento durante la noche, mientras que la serotonina presenta una acción opuesta como proenvjecedora.

El cerebro es uno de los órganos que al igual que el resto del organismo padece el proceso de envejecimiento, pero a diferencia de otros órganos la degeneración neuronal supone una pérdida absolutamente irreparable. De igual forma a nivel de la glándula pineal, los pinealocitos que tienen un origen neural están genéticamente predeterminados y se va produciendo una pérdida irrecuperable (157).

La teoría más aceptada sobre el envejecimiento es que éste se produce por daños celulares irreparables, la melatonina podría por ello contribuir a mejorar la calidad de vida según pasan los años por los siguientes mecanismos:

- 1.- Destrucción de radicales libres.
- 2.- Mejorando el sistema inmunológico lo que disminuye la incidencia de procesos tumorales y cuadros de naturaleza infecciosa.
- 3.- Proporcionando un patrón de sueño juvenil con un mayor descanso.

4.- Permitiendo una protección cardiovascular importante (139).

Son varios los experimentos que se han realizado con la finalidad de intentar demostrar que precisamente es el daño originado por los radicales libres el responsable del envejecimiento. Así se ha podido ver en moscas con capacidad de volar una vida de 28 días frente a las que no vuelan que llegan a los 65 días, situación que deriva probablemente del elevado consumo de oxígeno y producción de radicales libres con lo que da lugar a una muerte más precoz (158). Otros experimentos han consistido en la administración de melatonina a determinados roedores demostrando una prolongación de la vida respecto a los que no consumieron (159). Otros hechos que relacionan de forma inversa los niveles de melatonina con el envejecimiento son las restricciones calóricas; así las dietas pobres en calorías, pero nutritivamente adecuadas, tienen efectos de prolongación de la vida, acompañándose de una inhibición del crecimiento corporal y retraso del desarrollo sexual. También en animales de laboratorio la infraalimentación suprime el crecimiento de algunos tumores y si además se combinaba con ceguera impedía el desarrollo del tumor, en todos los casos los niveles de melatonina se encontraban elevados; luego el déficit en el consumo de calorías determina un aumento de melatonina lo que a su vez da lugar a una inhibición de hormona de crecimiento, de prolactina, hormona luteinizante y foliculo estimulante (157). Otro aspecto bastante conocido es la mayor longevidad de las mujeres en relación a los varones, aunque no se ha llegado a conclusiones definitivas se ha podido comprobar que las mujeres producen entre un 20 a un 30% más melatonina que los varones (160), (161).

Así, en este apartado, podemos concluir que la melatonina es la hormona de la vida como indica R.J. Reiter, de esta forma y en este sentido podemos destacar:

1) La aMT incrementa un 20% la vida media de los ratones así como su calidad de vida (162) y, en general tiene propiedades anti envejecimiento (163).

2) La melatonina, que es el más poderoso antioxidante conocido y uno de los pocos capaces de penetrar la barrera sanguínea cerebral, permite una protección del sistema nervioso, al originar un incremento de la glutatión peroxidasa, demostrándose que los ancianos sanos producen más del doble de melatonina que aquellos de su misma edad que padecen la enfermedad de Alzheimer (164).

3) El mantenimiento de una población sana de células NK puede ser uno de los secretos de la longevidad y la melatonina tiene un potente efecto estimulante sobre ellas (165).

4) Por último considerar la interrelación entre melatonina y GH, aunque todavía no está muy clara existiendo estudios contradictorios sobre su aumento y descenso (166), (167).

1.7.d) SISTEMA INMUNOLÓGICO

Se vienen reconociendo las funciones neuroendocrinológicas e inmunológicas cada vez más como copartícipes de una red neurohumoral común, en este sentido la aMT ha demostrado jugar un papel inmunomodulatorio importante además de su control sobre el sistema neuroendocrino (168).

De esta forma se ha demostrado que la administración de extractos pineales provoca hiperplasia linfóide e hipertrofia tímica y que la pinealectomía neonatal conlleva atrofia tímica. Además, los sistemas hematopoyético e inmune sufren una acusada variación circadiana tanto en el número como en la función de sus células (169).

Por otro lado, la interacción humoral/inmunológica se pone de manifiesto al comprobar cómo los niveles de testosterona inhiben el sistema inmunológico, así los animales castrados sufren menos enfermedades por lo que consiguen una vida más larga que los que no lo han sido (170), en relación a la hormona femenina preferente, el estrógeno, juega un papel mucho más complejo en el sistema inmunológico, de tal forma que reduce el riesgo de que las mujeres contraigan ciertas enfermedades, pero aumenta las probabilidades de que contraigan otras. En general las mujeres son mucho más resistentes que los hombres para contraer enfermedades infecciosas; pero son más susceptibles de padecer enfermedades autoinmunes como el Lupus sistémico, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, etc (170). En lo que respecta a las catecolaminas reducen la respuesta inmunológica en ambos sexos, cuando el estrés es de carácter prolongado se produce cortisol que ejerce su acción a través de receptores específicos en las células inmunológicas condicionando un descenso en su ritmo de división y disminuyendo de esta forma la respuesta defensiva (171).

En este campo de investigación se han producido importantes aportaciones de la mano de MAESTRONI y PIERPAOLI, inicialmente demostraron que la exposición de ratones a luz continua provoca en las sucesivas generaciones atrofia tímica y esplénica, con reducida producción de anticuerpos frente antígenos T-dependientes (172). En otro grupo de ratones inyectaron una dosis subletal del virus de la encefalomiocarditis y los sometieron a un sistema controlador del estrés lo que ocasionó una ansiedad que derivó en un incremento hormonal frente al estrés con un significativo descenso en su respuesta inmunológica; posteriormente inyectaron

melatonina a un cierto número de dichos ratones; con todo ello observaron una supervivencia del 82% en los que habían recibido melatonina frente a un 6% de los que no la habían recibido. También con otras manipulaciones farmacológicas (propranolol, p-clorofenilalanina) que inactivan la glándula pineal provocan un déficit inmunitario objetivable y reversible con aMT (174).

Por otro lado la administración farmacológica de aMT incrementa, en ratones, la respuesta de anticuerpos a la inmunización secundaria con eritrocitos de carnero (efecto booster). Estas propiedades de la aMT se consiguen tras su administración vespertina y carece de ellas si se administra durante la mañana (174).

El efecto inmunoestimulante de la melatonina se ejerce sobre la respuesta inmunológica T-dependiente sin alterar la respuesta de anticuerpos a los antígenos; efecto que viene mediado por la presencia de receptores específicos para melatonina en las células T helper (facilitadoras), lo que desencadena una cascada de sucesos iniciados con la estimulación de IL 4 y sobre otras citocinas (175), lo que a su vez va a dar origen a un incremento de células NK (176), potenciando la acción de los monocitos macrófagos (177) y estimulando la producción de GM-CSF (factor estimulante de colonias granulocito-macrófago)(175) lo que origina un incremento de células blancas en la sangre.

Basándose en estos efectos se ha profundizado en otras líneas de investigación en las que aún estamos en la parte visible del iceberg:

a) En el SIDA podría suponer un avance por cuanto que modula el sistema inmunológico incrementando la IL-2, interferón- γ , células NK, IL-4, IL-10, eosinófilos y hematíes; es además un poderoso antioxidante como hemos comentado en apartados precedentes y puede reducir el ritmo de replicación viral del virus VIH al inhibir el factor nuclear Kappa-b (FN-KB)(139).

b) En el cáncer:

En el cáncer de mama M. COHEN, creador de la píldora anticonceptiva B-oval que contiene 75 mg de melatonina, expone su teoría sobre la mayor incidencia de cáncer de mama en mujeres que en el resto de los mamíferos; según esta teoría su incidencia se debe a la desaparición de la reproducción estacional, de esta forma la glándula mamaria humana se encuentra expuesta durante todo el año a los efectos estimulantes del estrógeno y otras hormonas reproductivas que promueven el desarrollo tumoral, en este sentido la melatonina juega un papel

preventivo al reducir el riesgo de cáncer de mama por inhibir la producción de hormonas reproductivas, especialmente el estrógeno (178).

El tiempo, le está dando la razón; se ha podido comprobar que la tasa de melatonina en mujeres afectas de cáncer de mama es más baja que en las mujeres sanas (139).

Experimentalmente in vitro, se ha demostrado en una línea celular tumoral denominada MCF-7 que la melatonina a una concentración dentro de un rango similar al humano tiene la capacidad de bloquear el ritmo de división celular hasta en un 75% (179). Pero si además se administra la AMT simulando el ritmo circadiano se obtiene un mayor descenso en las tasas de crecimiento celular (180).

Considerando las posibilidades terapéuticas in vitro, se ha visto la eficacia de la combinación tamoxifeno y melatonina en la línea tumoral MCF-7; ambas sustancias actúan bloqueando el estrógeno impidiendo con ello el crecimiento celular; pero además la asociación permite disminuir la concentración de tamoxifen, aumentando hasta 100 veces la potencia del mismo y reduciendo la incidencia de sus efectos adversos (181), (182).

Otros autores destacan también en este campo, tal es el caso de P. LISSONI, quién ha estudiado los efectos de la melatonina sobre una amplia variedad de tumores como son el de pulmón, el cáncer gástrico, hepático, melanoma, páncreas, etc. Desde su primer ensayo clínico en el año 1987, en el que inyectó melatonina a 19 pacientes con tumores avanzados, en los que pudo observar una importante mejoría de la calidad de vida (conciliación del sueño, menor ansiedad, reducción de la medicación para el dolor y recuperación de peso); sin evidencia de curación, aunque en algunos casos se detuvo el crecimiento tumoral, en menos se redujo el tamaño y en el resto avanzó de igual forma la enfermedad (183) . Pasando por otros muchos pequeños ensayos clínicos, siempre con pacientes en los que los tumores se encuentran en un avanzadísimo estadio, con metástasis importantes, en los que no ha habido respuesta a la terapéutica convencional y en los que la melatonina de nuevo ha demostrado mejorar la calidad de vida de estos pacientes; en algunos casos , ocho de catorce, estabilizar la progresión de la enfermedad siendo en estos mismos en los que se presencié un aumento de la relación T4/T8 sin afectar los niveles de otras hormonas como GH, somatomedina C, β -endorfinas, sugiriendo con estos estudios la posibilidad de utilizar la melatonina en el tratamiento de metástasis tumorales aprovechando el efecto inmunológico que presenta y asociándolo a otras sustancias antitumorales (184). A raíz de estas conclusiones y progresando la investigación decidió emplear la combinación IL-2 y aMT (interleukina-2 y melatonina). La interleukina-2 estimula el

crecimiento de células inmunológicas y se ha demostrado efectivo en el tratamiento de cierto tipo de cánceres como el melanoma y el cáncer renal; pero las dosis que se precisan para lograr dicho efecto son extraordinariamente tóxicas; sin embargo la combinación de interleukina 2 con melatonina permite reducir la dosis del primero, sin que ello repercuta en la efectividad del mismo (185); tanto es así que los pacientes, experimentaron, en mayor proporción una reducción del tamaño tumoral y en algunos casos llegaron a producir una regresión total en los tumores. Estos estudios han demostrado bastantes ventajas frente al tratamiento exclusivo con interleukina-2, con mayores proporciones de reducción del tamaño tumoral, regresión tumoral así como una mayor tasa de supervivencia con menores efectos tóxicos (139). Estos resultados junto con otros muchos han conseguido animar a otros investigadores, de esta forma en el tratamiento de los melanomas, también avanzados, han mejorado la calidad de vida de estos pacientes y en algún caso aislado con metástasis cerebrales ha llegado a provocar una regresión casi total de la enfermedad (186).

1.7.e) EFECTOS CARDIOVASCULARES

Los ritmos endógenos que afectan este apartado lo hacen fundamentalmente en dos aspectos; por un lado en la frecuencia cardíaca donde se se pueden observar dos tipos de cambios, uno en relación con la edad y otro en relación con el ritmo circadiano; en cuanto al primer factor se observa una disminución absoluta hasta los siete días de vida, con incremento de 7-30 y posterior descenso progresivo hasta la edad adulta (187). A su vez, el ritmo circadiano está vinculado a la edad, en cuanto que esta variabilidad diaria con descenso nocturno, no se alcanza para algunos hasta el tercer mes de vida (188), para otros hacia la cuarta semana. El componente endógeno se expresa por el hecho de que la mayor influencia en la generación de ritmo corresponde a la edad postnatal; así como por la menor variabilidad de los pretérminos de 30 semanas de edad gestacional (188). En cuanto a los principales sincronizadores ambientales se encuentran: el sueño REM, durante el cual se produce la mayor variabilidad (187); el ritmo sueño-vigilia; el llanto y toma de alimento. La ingesta da lugar a un zénit durante la toma, con nadir hacia los treinta minutos de concluida (188). Su influencia se relaciona con la periodicidad de la administración. Así los intervalos de las tomas dan lugar a ritmos ultradianos con ciclo próximo a las tres horas en el marco del ciclo de 24. El descenso máximo nocturno se produce en torno a los tres meses, cuando se suprime la toma correspondiente.

Por otro lado tenemos el ritmo de la tensión arterial, que presenta cambios circadianos paralelos a la frecuencia cardíaca (189), e igualmente, tiende a aumentar sus valores con la edad, comenzando la variabilidad circadiana entre el cuarto y el sexto mes de la vida (190). Es conocida

la variación en el ciclo de 24 horas, con descensos a partir de las últimas horas del período de luz, y elevación en la madrugada y primeras horas del día (191); y ello, tanto en sujetos sanos como en pacientes hipertensos (192). No obstante, el control circadiano entre estos dos grupos muestra diferencias entre uno y otro grupo. Ciertamente desciende durante la noche en los hipertensos; pero en diferente grado que en los controles sanos. Y además, en los primeros anticipa el momento de la elevación matinal, hecho que se relaciona con mayor frecuencia de infartos y accidentes vasculares neurológicos en esta hora del día en pacientes hipertensos (190). En general, se considera la existencia de un ritmo diario en el sistema cardiovascular, durante la noche se produce un descenso de la frecuencia cardíaca así como de la tensión arterial además de una mayor actividad de la bomba de calcio celular, lo que permite la extracción de calcio a dicho nivel (193), cuando va a comenzar el día va aumentando la frecuencia cardíaca, la presión arterial y se produce un acúmulo intracelular de calcio. Estos cambios, aumentan los riesgos de infartos y de trombosis, especialmente a medida que avanzamos en edad. Las estadísticas demuestran que el mayor número de urgencias cardíacas se da entre las seis y las doce de la mañana, especialmente alrededor de las nueve, denominando este período como la zona de los ataques (194). En los estudios realizados se considera como principal responsable del ritmo circadiano a la melatonina pues es en el momento en el que presenta su pico nocturno cuando más descienden los parámetros que estamos considerando lo que permite una menor incidencia de arritmias y un descenso de la coagulabilidad plaquetaria lo que da lugar a un descenso en el riesgo de trombosis en infartos por la noche (139). Otros autores LEACH y THORBURN afirman que la melatonina inhibe la aglomeración de plaquetas así como la secreción de tromboxano. ZAR y colaboradores informaron que se daban variaciones circadianas en la capacidad de respuesta de las plaquetas a la melatonina en humanos con una sensibilidad muy alta que se hacía aparente a las 18:00 horas; sólo por la noche la aMT inducía una aglomeración reversible, evidencia de la inhibición del proceso de secreción de las plaquetas, quedando aparente mediante una exposición a difosfatos de adenosina (157). Por otro lado la serotonina está presente en las plaquetas en altas concentraciones (prácticamente toda la HT circulante se almacena a este nivel) (22) y es un producto importante de la aglomeración de plaquetas. Además, según GOLINO inyecciones intracoronarias de serotonina causaban una constricción progresiva de las arterias con arteriosclerosis y con disfunción endotelica; y altos niveles de serotonina, según MUSTARD y PACKHAM, creen que fueron los responsables de los depósitos fibrinosos endocardiales en pacientes con el síndrome carcinoide (157). Estos hallazgos indican que la melatonina tenía un efecto favorable sobre las enfermedades arteriocoronarias, en tanto que la serotonina segregada por las plaquetas, activadas en los vasos coronarios, pueden agravar esta condición (157).

Por otro lado los investigadores japoneses, han dedicado muchos esfuerzos en averiguar

la repercusión que presenta la melatonina sobre el colesterol; en este sentido, en la década de los ochenta realizaron experimentos en ratas que presentaban elevados niveles de colesterol por distintas causas, bien de naturaleza hereditaria, manipulación medicamentosa tras la administración de corticosteroides o por una dieta excesivamente grasa; llegaron a la conclusión de que la melatonina llegaba a reducir enormemente las formaciones grasas del hígado (195), (196), (197). En este sentido, otros experimentos llevados a cabo también en ratones a los que se extirpó su glándula pineal a los cuatro meses de edad se demostró que al llegar a la edad adulta presentaban un nivel de colesterol hasta un 30% más elevado de lo habitual (198). En cuanto a la fracción LDL del colesterol, la de potencial aterogénico, en personas que presentan elevaciones de dicha fracción, existen niveles anormalmente bajos de melatonina, para ver la influencia que pudiera tener la melatonina sobre los niveles de colesterol decidieron incubar leucocitos a distintas concentraciones de melatonina pudiendo comprobar que la melatonina bloqueó la formación de colesterol hasta un 38%, reduciendo al mismo tiempo en un 42 % la acumulación de LDL colesterol (199). Esta capacidad de disminuir el riesgo de arterosclerosis atribuida a la melatonina vendría reforzada por su capacidad antioxidante que impediría el daño que los radicales libres originan sobre las células endoteliales.

En cuanto a las enfermedades coronarias se refiere, en el año 1995 P. BRUGGER y M HEROLD publicaron un estudio donde comparaban los niveles nocturnos de melatonina en un grupo de voluntarios sanos con otro de enfermos coronarios, para ello trataron de eliminar los posibles factores de confusión como edad y sexo equiparándolos en ambos grupos, señalan que las concentraciones de noradrenalina urinaria son más elevadas en pacientes coronarios que en las personas sanas; los elevados niveles de noradrenalina pueden estar relacionados con los daños en las paredes de los vasos arteriales. Llegaron a la conclusión de que las personas con un corazón sano, producen cinco veces más melatonina que aquellas que tienen un corazón enfermo y proponen como una posible solución la administración exógena de N-acetil 5-Metoxitriptamina (200). Estas afirmaciones probablemente sean demasiado prematuras y deberán ser más depuradas por distintos motivos que aparecen como réplicas a este artículo, como consideraciones que hablan del empleo de fármacos β -bloqueantes, las condiciones de exposición lumínica etc (201).

Por otro lado en cuanto a la hipertensión, en el año 1975 se observó que al dar melatonina a animales pinealectomizados, su presión sanguínea bajaba, en algunos casos incluso por debajo de lo normal, al suprimir la melatonina los animales sufrieron de nuevo una subida de la tensión arterial, mostrando con ello una clara relación causa efecto (202). También se ha podido comprobar esta relación en una raza de ratas que se hacen de forma espontánea hipertensas a la

temprana edad de 3 meses , durante sus primeros meses de vida producen melatonina en cantidades relativamente altas , posteriormente los niveles de la hormona caen por debajo de lo normal (50% por debajo de las ratas adultas normales), por alguna razón desconocida, momento en el que la rata se vuelve hipertensa (203). En los seres humanos, también se ha podido comprobar agrupando a los adultos por edades, que aquellos que presentan hipertensión tienen niveles de melatonina más bajos que los de su misma edad con tensión arterial normal(204). La melatonina administrada vía oral en un estudio cruzado ha demostrado su eficacia para llevar la tensión arterial dentro de límites normales (205).

En cuanto a los trastornos del ritmo cardiaco, también estos se presentan menos frecuentemente durante la noche. Se comprobó que al inyectar melatonina a un grupo de perros y medir posteriormente la cantidad de electricidad que era necesaria para desestabilizar su corazón, ésta era un 28% mayor en los que habían recibido aMT que en los que no (206).

1.7.1) SINCRONIZADOR DEL RELOJ ENDÓGENO

Una de las principales acciones de la melatonina es la sincronización de los ritmos biológicos, que se ejercería a través de sus receptores a nivel del centro generador hipotalámico, el núcleo supraquiasmático.

Ya en el periodo de recién nacido , la literatura y los hechos son más demostrativos habiéndose descrito incluso una determinada cronología en la aparición de algunos parámetros que siguen un ritmo circadiano:

- 1) La temperatura corporal sigue un ritmo que se desarrolla claramente a partir de la primera semana de vida y posteriormente va experimentando un aumento progresivo en su amplitud hasta llegar al segundo año, afectando estos incrementos tanto al pico diurno como a la caída corporal de la temperatura que acontece en horas nocturnas (37).
- 2) Se ha podido comprobar también como durante esta primera semana de la vida se va estableciendo paulatinamente un patrón de vigilia (diurna) y sueño (nocturno) (207) el cual se ve facilitado entre otros factores por las pautas de alimentación.
- 3) Además de un ritmo circadiano sueño/vigilia, los lactantes muestran una alternancia más o menos regular entre el sueño pasivo (NREM) y el sueño paradójico o activo (REM). En el nacimiento, el sueño REM ha disminuido al 20%, que es el valor normal en adultos y jóvenes.

El ritmo REM/NREM es ultradiano, esto es, se van alternando múltiples periodos REM/NREM a lo largo de un día; cada 50 minutos en el recién nacido, cada 75 en el niño de cuatro años y cada 100 en el adulto (208).

4) Más tardiamente y de forma distinta a como lo hace habitualmente el adulto, se va instaurando paulatinamente un ritmo de corticoides en el niño, alcanzándose una cierta madurez rítmica (similar a la del adulto) hacia el final del segundo año de la vida (37).

Las observaciones realizadas sobre la función pineal muestran que la luz tiene dos tipos de efectos sobre el ritmo diario de síntesis y secreción de la melatonina:

1- Suprime la producción de aMT

2- Sincroniza el marcapaso de los SNC para establecer la fase del ritmo en relación al ciclo de luz-oscuridad (209). De esta manera, se considera que el ritmo de aMT es generado endógenamente y que la luz sincroniza el ritmo y suprime la secreción de melatonina. Los dos efectos lumínicos en definitiva, regularían la fase del ritmo de aMT en un ciclo luz-oscuridad habitual de 24 horas y determinarían la duración del pico diario.

El ciclo diario luz-oscuridad actúa sobre el sistema regulador circadiano sincronizando los ritmos circadianos a las 24 horas del día y proporcionando a las especies fotoperiódicas información sobre la duración del día. Esta función de sincronización o entrenamiento que realiza la luz asegura que los ritmos circadianos se manifiestan en relación con otros durante las 24 horas del día. La función fotoperiódica permite a los animales anticiparse a los cambios estacionales y modificar las respuestas biológicas, como la función reproductora, de forma acorde a los mismos.

En los mamíferos, una vía directa retino-hipotalámica transmite la información lumínica desde la retina hasta un marcapaso circadiano localizado en los núcleos supraquiasmático (SNC) en el hipotálamo anterior. Durante el período fetal tardío y neonatal precoz en roedores - antes de que las proyecciones retinianas alcancen los SNC-, se ha observado que el animal en desarrollo está preparado para percibir los cambios lumínicos para la sincronización y las respuestas fotoperiódicas. El sistema circadiano materno proporciona al animal inmaduro información sincronizadora o entrenadora, y este sistema es probablemente el proveedor de información fotoperiódica del animal joven (37).

Ya se ha comentado que la tasa de luz ambiente tiene como estaciones fundamentales

desde la retina a la pineal , el núcleo supraquiasmático y el ganglio cervical superior. La luz sincroniza el sistema generador de ritmos endógenos (entre ellos el de aMT) presente en el SCN, aunque en ausencia de ciclos luz/oscuridad las neuronas del SCN continúan oscilando de modo automático. DEGUCHI, refiere que si la rata recién nacida se separa de su progenitora y es sometida a distinto régimen de luz , el ritmo de actividad de las neuronas del SCN pasa a sincronizarse con la tasa de luz (210).

La exposición nocturna a la luz suprime la secreción de aMT y si la luz es administrada de modo ininterrumpido durante varios días , asimismo se suprime su patrón rítmico de secreción. En cambio, bajo continua oscuridad el ritmo de aMT se desincroniza de los periodos de luz natural, pero persiste su oscilación cíclica que se completa cada periodo de 25 horas (211).

En la especie humana, según ATTANASIO y colaboradores (212), durante el primer mes de vida ni el precursor inmediato de la aMT (N-acetil-serotonina) , aHT, ni la propia melatonina, exhiben ningún tipo de secreción rítmica. Únicamente el precursor de ambas hormonas HT, sigue un patrón circadiano de secreción de gran amplitud. Entre el primer y el tercer mes de vida disminuye la magnitud del ritmo de HT y aparece un claro ritmo circadiano en la secreción de aHT, con evidentes diferencias noche/día. Estos autores describen que las diferencias circadianas en la secreción de aMT se desarrollan entre el 3-9 mes de vida postnatal (212), (213).

Desde que LERNER y colaboradores descubriesen y aislasen la melatonina (N-aceti-5-metoxi-triptamina) se han ido desarrollando diversas técnicas para su determinación en fluidos biológicos constituyendo actualmente un hecho unánimemente aceptado que en todas las especies animales estudiadas la producción pineal de esta sustancia es mínima durante el día y máxima durante la noche.

En el hombre, más del 80% de la aMT circulante es de procedencia pineal (214). La mayor secreción de aMT se produce en sujetos normales entre las 0 horas y las 2 de la madrugada y la mínima entre el mediodía y las 2 de la tarde (215). Con variaciones que dependen de la metodología empleada y evidentemente de la edad del individuo, se ha estimado que durante el día los valores normales en general son inferiores a 40pg/ml y durante la noche entre 40 y 150 pg/ml.

En definitiva durante los primeros meses de la vida el patrón hormonal es sustancialmente diferente al encontrado sólo unos meses más tarde. El eje hipotálamo hipofisario está activo,

ocurriendo una elevada secreción de FSH y LH con el consiguiente incremento de la actividad gonadal y bajos niveles circulantes de aMT; situación parecida a la pubertad que se invierte a partir del tercer o cuarto mes, cuando se establece el ritmo circadiano de secreción típico de la melatonina (83) y el eje hipofiso gonadal entra en una fase silente que durará hasta la pubertad.

Característicamente y de forma similar a como ocurre en otras especies animales, independientemente que sean diurnos o nocturnos, la melatonina mantiene bajos niveles durante el día y elevados durante la noche. Aunque hay una considerable variación entre individuos en los niveles pico y en la suma total de melatonina secretada en 24 horas, estimada por el área bajo la curva de concentración tiempo, la duración de la elevación nocturna es bastante estable entre los sujetos con valores comprendidos entre las 8:00 PM y las 9:45 AM (216). En todos los mamíferos estudiados hasta ahora la luz tiene dos efectos en la secreción de melatonina. Primero, una acción directa que disminuye los niveles séricos nocturnos de melatonina por inhibición de su biosíntesis y secreción (217). Segundo, avanzando o retrasando la fase de elevación nocturna de melatonina entrena al pacemaker circadiano endógeno (218). La acción directa de la luz en la secreción de melatonina en humanos, fue primeramente cuestionada por observaciones de sujetos voluntarios que en un ambiente iluminado artificialmente durante la noche, continuaban mostrando una elevación normal de melatonina (219). LEWY y colaboradores demostraron que una luz de 2.500 lux suprimía la secreción nocturna de melatonina mientras que una luz de 500 lux, que está por encima de la intensidad de una bombilla normal, no tenía efecto en los niveles de la misma (220). Así la única diferencia entre los hombres y otros mamíferos es su diferente sensibilidad a la luz.

Se ha descrito un ritmo menstrual en la producción de melatonina, aparecen niveles más bajos en el momento de la ovulación, se incrementa durante los días siguientes y sufren una pequeña disminución durante el final de la fase folicular, un segundo pico ocurre en el momento de la menstruación (221). Además se ha descrito un ritmo circanual con valores más altos durante el invierno y verano que durante primavera y otoño (222).

Son muchas las circunstancias en las que el reloj corporal no se ajusta al ciclo exterior; fundamentalmente situaciones generadas por nuestro tipo de vida como son los viajes transoceánicos, el trabajo nocturno, etc..todo ello desemboca en una patología del desajuste horario que presenta síntomas como insomnio, fatiga, irritabilidad, dolor de cabeza, desorientación y falta de concentración.

a) Jet-lag: constituye un cajón de sastre, de síntomas que afectan a individuos que realizan

viajes continentales o transoceánicos, sobretodo en dirección Este: fatiga inapropiada a las circunstancias, alteraciones gastrointestinales inespecíficas, alteración de la capacidad de concentración, aumento del número de horas de sueño, etc. Parece ser que los principales factores implicados en este síndrome son la dirección del viaje (hacia el Este); y el número de meridianos desplazados (cada 15 grados 1 hora). Junto a ellos tiene interés la duración del viaje y la relación con la zona geográfica propia o habitual, en cuanto a retorno o alejamiento.

Esta información ha permitido establecer medidas para paliar los efectos (223). Entre otras se recomienda: tratar de ajustarse al nuevo ritmo (sueño, comidas, trabajo) con la mayor rapidez posible; intentar el ajuste al nuevo ritmo durante el vuelo (comidas, sueño); y realizar ejercicio isométrico en horas que correspondan a las del periodo de vigilia en el destino.

b) Turnos laborales: los cambios de horario de trabajo con período semanal, obligan a modificaciones del ritmo sueño-vigilia, y hacen que el sujeto se encuentre permanentemente fuera de fase o desajustado (224). Es decir, permanentemente desincronizado, con repercusión en las funciones de sueño, digestiva, cardiovascular y tendencia depresiva. Cuando en tales circunstancias se desajusta el ritmo de cortisol, se sabe que son necesarios de 7 a 9 días para la sincronización. Si al cabo de este período se vuelven a producir cambios de turno, el individuo entrará de nuevo en desajuste, sin tiempo para la estabilización. El alcance y las implicaciones de estos hechos no han sido convenientemente considerados.

c) Síndrome de muerte súbita (SIDS): se ha propuesto como mecanismo la existencia de un fallo determinado genéticamente en la maduración del sistema fotoneuroendocrino, causado por la ausencia genética o mutación de la enzima pineal N-acetil-transferasa (NAT), enzima limitante de la producción de aMT (225). Al fallar la síntesis pineal de aMT ocurriría una distorsión progresiva de otras respuestas hormonales como pudieran ser la serotonina, progesterona, y catecolaminas. El exceso de catecolaminas es tóxico para el corazón y el cerebro. En el SIDS están presentes tres características epidemiológicas muy interesantes a este respecto; adopta un patrón: 1) Circanual (exceso de muertes en invierno). 2) Circadiano (durante la noche, al amanecer), y 3) ontogénico (ocurre después de las primeras semanas, durante los 3-4 primeros meses (226). STURNER ha señalado que la concentración de aMT en LCR ventricular en casos de SIDS es significativamente menor que en lactantes de edad similar fallecidos por otra causa (227). En sangre también se hallaron menores concentraciones de aMT aunque no alcanzaron significación estadística.

1.7.g) TRASTORNOS AFECTIVOS Y CONDUCTUALES

La hipótesis de una desincronización interna en los sistemas centrales de generación de ritmos, se sugiere para explicar los síntomas clínicos periódicos que manifiestan los enfermos maniaco depresivos, siendo materia de considerable debate las alteraciones observadas en el ritmo de secreción pineal de aMT y el tratamiento con luz de algunas enfermedades afectivas estacionales (228)

El uso del atenolol (β -bloqueante) e incluso aMT a dosis farmacológicas en momentos diferentes del día no han mostrado capacidad para modificar los síntomas distímicos en muchos casos. Sin embargo, los pacientes con distimias estacionales pueden tener un ritmo de aMT normal, retrasado o adelantado, disponiéndose hasta el momento de escasa información a este respecto. Es posible que la luz funcione como un sincronizador que acople el sistema al momento horario del día en algunas enfermedades afectiva, considerándose fundamental una buena sincronización interna de los ritmos para sentirse bien o no (37).

Diversos autores han referido un descenso de aMT plasmática en determinados pacientes con trastornos afectivos. Los enfermos con depresión endógena suelen presentar una menor secreción nocturna de aMT (229), en cambio en los cuadros depresivos de causa no endógena, la tasa hormonal suele hallarse aumentada.

DIETZEL no encuentra alteración del ritmo circadiano en pacientes depresivos, aunque observa niveles significativamente superiores durante el verano e inferiores en el invierno en los depresivos con respecto a un grupo control, proponiendo el autor los llamados síndromes de hiper e hipomelatonina (230). Estas observaciones inducen a la idea de que también tendría interés considerar los patrones de secreción circanual de aMT y la hipótesis de que los pacientes depresivos mostrarían una inversión de la secreción de aMT durante el año, estas alteraciones circanales podrían tener implicaciones en el estado psicopatológico del enfermo depresivo.

Además se ha podido demostrar como la exposición a la luz brillante (capaz de suprimir la secreción de aMT) hace desaparecer los síntomas depresivos invernales en los pacientes con trastornos afectivos de variación estacional (SAD)(231). El paciente depresivo que presenta una disminución en la tasa de aMT con una ausencia casi total de incrementos nocturnos, suele tener de modo concomitante un incremento de las tasas de cortisol plasmático (232). WETTEBERG en algunos trastornos depresivos ha llegado a sugerir la existencia de un “ **Síndrome por descenso de melatonina** “(233) , que vendría definido por los siguientes criterios:

- 1- Una baja concentración nocturna de melatonina.

- 2- Un test de supresión de corticoides mediante dexametasona anormal.
- 3- Un ritmo circadiano de cortisol alterado.
- 4- Una escasa variación cíclica y anual de la sintomatología depresiva.

Así se considera que en la depresión y otras patologías psiquiátricas, que con frecuencia asocian una alteración de los ritmos circadianos, se ha demostrado un ritmo de melatonina anómalo (232), con una alteración del cociente melatonina/cortisol por descenso del numerador e incremento del denominador (234).

También se ha comprobado que los niños deprimidos muestran bajos niveles de melatonina, fueron medidos dichos niveles en niños de entre 9 y 15 años, se llegó a la conclusión de que estos niños presentaban niveles de melatonina un 33% más bajos que los de otros niños de su misma edad y peso (235). Incluso autores como BECK-FRIIS que piensa que los hechos traumáticos acaecidos en la infancia pueden originar bajos niveles de melatonina, concluye que la producción de melatonina puede ser influenciada por fuertes experiencias emocionales en fases críticas de la vida, antes de completarse la pubertad (236).

Otros procedimientos ponen de manifiesto la relación entre depresión y melatonina; así disponemos de antidepresivos que actúan incrementando los niveles nocturnos de aMT, este grupo de fármacos son los IMAOs (inhibidores de la mono.amino-oxidasa); aunque también otros antidepresivos originan un aumento de la misma como la desimipramina, la fluvoxamina y el litio (237),(238). Otros medicamentos no considerados como antidepresivos, pero que aumentan los niveles de melatonina como es el caso de destyr gamma endorfina (DtyE) presenta manifiestos efectos antidepresivos (239) y así como el 5-metoxypsoralen (5-MOP)(240). Otros precursores de la melatonina como el triptófano también conlleva una mejoría en el estado de ánimo incluido el trastorno bipolar (241).

Neuropéptidos y trastornos afectivos:

Las relaciones entre trastornos afectivos y neuropéptidos tienen como base un notable número de publicaciones que otorgan a los neuropéptidos la capacidad de regular aquellas funciones alteradas en los trastornos afectivos. Entre la heterogénea sintomatología de los trastornos afectivos destacan los notables cambios de humor y los trastornos en el apetito, sueño, libido, vitalidad y ritmos circadianos. Algunas de estas funciones son controladas por centros nerviosos localizados en el hipotálamo y parte inferior del tronco cerebral, inervados por neuronas peptidérgicas propias.

En pacientes con enfermedades afectivas se ha demostrado la existencia de alteraciones endocrinas. Entre ellas, se pueden destacar:

1.- En plasma:

- a) Una cortisolemia y cortisol urinarios elevados.
- b) No supresión de cortisol mediante dexametasona.
- c) Un ritmo de cortisol aplanado con un avance de fase, como pone de manifiesto un primer pico secretorio más precoz (y en diferente relación con el inicio del sueño) y con ausencia de descenso conforme avanza el día.
- d) Episodios secretorios del cortisol de mayor entidad, pero no en mayor número.
- e) Distintos autores expresan puntos de vista contrapuestos respecto de un posible incremento en la secreción de ACTH, aunque encuentran un incremento plasmático de β - lipoproteínas y β -endorfinas(242).

2.- En LCR:

- a) Incremento de la concentración de CRH, TRH, y sustancia P.
- b) Descenso de somatostatina, vasopresina, colecistoquinina y péptido intestinal vasoactivo.
- c) Niveles normales de β -endorfina, calcitoquinina, bombesina y DSIP (péptido inductor del sueño delta) (242).

Aceptadas las estrechas interrelaciones entre neuropéptidos y trastornos afectivos, en algunos de estos cuadros se ha estudiado la repercusión hormonal de la administración exógena de neuropéptidos. Cabe citar entre los hallazgos encontrados en algunos pacientes:

- 1.- Una menor respuesta de ACTH y cortisol a la infusión de CRH.
- 2.- A pesar de lo expuesto en el punto anterior, el ACTH obtienen un respuesta normal o incrementada de cortisol. Parece desprenderse la conclusión de que en los trastornos afectivos la hipófisis sería poco sensible a los factores que normalmente estimulan la secreción de ACTH, quizá debido al incremento de cortisolemia, observada aproximadamente en el 50% de pacientes depresivos.
- 3.- Menor respuesta de ACTH a CRF exógeno, de TSH a TRH y de GH a GRF.
- 5.- Una pobre respuesta de TSH a la administración de TRH, en el 30% de los pacientes, y una Respuesta exagerada en un limitado número de casos (242).

Tras los primeros estudios que permitieron valorar la repercusión hormonal de la administración de neuropéptidos, se pasó al ensayo terapéutico. Así se obtuvieron interesantes conclusiones:

- 1.- El tripéptido TRH es ineficaz vía oral, pero en algunos diseños ejerce una actividad antidepresiva breve administrado por vía iv.
- 2.- El fragmento C terminal de la oxitocina, el tripéptido PGL, tiene propiedades antidepresivas vía oral, que aparecen más precozmente y duran más que en el caso del TRH.
- 3.- Un análogo de la vasopresina mejora las capacidades cognitivas y el efecto antidepresivo en algunos pacientes.
- 4.- La β -endorfina carece de actividad sobre la depresión en la mayoría de las investigaciones, aunque parece cierto que la naloxona empeora la depresión, al igual que mejora los cuadros maníacos (242).

Por otra parte, algún tipo de trastorno de los procesos cognitivos en los que parecen implicados los neuropéptidos relacionados con el ACTH y vasopresina suele acompañar a la alteración del estado de humor en las enfermedades afectivas. Así mismo, el péptido opioide derivado de la proopiomelanocortina, parece relacionado con los cambios del humor.

Hipótesis catecolaminica e indoleaminica de los trastornos afectivos.

Se ha acumulado considerable evidencia acerca del hecho de que debe existir alteración de los sistemas catecolaminérgico e indoleaminérgico en una importante proporción de pacientes con desórdenes afectivos. Aunque se ha establecido una relación causal entre la transmisión noradrenérgica aberrante y la enfermedad afectiva, el armazón conceptual de la hipótesis catecolaminica ha aportado el vigor necesario para la aparición de un gran número de modificaciones innovadoras y de extensiones de la idea original. Algunas de las aportaciones más consistentes son:

1.-Hipótesis de la desensibilización de los receptores β -adrenérgicos:

La hipótesis monoamínica clásica de la enfermedad depresiva defiende la existencia de un déficit de noradrenalina y/o serotonina a nivel de receptores del sistema nervioso central. Una hipótesis alternativa, la " hipótesis del receptor", explicaría la menor transmisión monoaminérgica por un déficit en la amplificación de la señal por fallo del receptor. Esta mayor atención sobre el receptor ha ganado consistencia en base a los estudios que demuestran que virtualmente todas las modalidades de tratamiento antidepresivo efectivo, comparten el efecto común de disminución del número y/o desensibilización del receptor β -adrenérgico. Además, un significativo número de antidepresivos también provoca un descenso de receptores serotoninérgicos HT2 y los antidepresivos alteran los autoreceptores α_2 (presinápticos) y α_1 .

En resumen, y en lo que respecta a la noradrenalina, aunque el tipo exacto de las anomalías está por establecer, en algunos pacientes depresivos se ha encontrado tanto una alteración de los metabolitos de la noradrenalina en distintos fluidos corporales como anomalías en la respuesta de los receptores adrenérgicos.

La hipótesis más extendida para explicar el mecanismo de acción de los antidepresivos es la de que alteran la interrelación entre los sistemas neuronales serotoninérgicos y noradrenérgicos a nivel del receptor de noradrenalina (NE) vinculado a la adenilato ciclasa. Se ha indicado que la desensibilización (down regulation) de los β -receptores mediante el uso a largo plazo de sus agonistas, que ocurre por una subsensibilización de la adenilato-ciclasa asociada al receptor o por el descenso de su número, es un marcador de la actividad antidepresiva, dado que el tiempo necesario para que aparezca esta actividad se relaciona de modo estrecho con la eficacia terapéutica. Según la experiencia de STHAL, los agonistas centrales de los receptores β (clenbuterol), no reproducen la actividad de la desipramina (DMI) sobre los β -adrenoceptores y por tanto, no es previsible que posean poder antidepresivo similar a las desipraminas. No obstante, podrían hallarse agonistas β_1 muy selectivos, capaces de producir una desensibilización de receptores de inicio más precoz que las desipraminas [243].

Para FRANCES la dosificación repetida de estimulantes β obtiene una actividad similar o menor que los antidepresivos clásicos, a pesar de que produzcan una desensibilización de los adrenoceptores β_2 . Su acción va ligada a una hipersensibilidad de los receptores β_1 y precisa de la integridad del sistema serotoninérgico, que de hecho resulta estimulado (hipersensibilización de receptores HT1). La utilidad clínica como antidepresivos de los β_2 agonistas está condicionada a la tolerancia cardiovascular de las dosis necesarias [244].

Los inhibidores más selectivos de la captación de serotonina (fluvoxamina) forman parte de la larga lista de antidepresivos por desensibilización de los β -adrenoceptores. Esta desensibilización requiere la disponibilidad sináptica de noradrenalina sin impedimento para que ocupe el receptor junto a la presencia de serotonina. La NE regularía a la baja los receptores β en su conformación de alta afinidad y la serotonina favorecería la actividad de los β -receptores en su conformación de baja afinidad, modificando la razón entre agonistas de alta y baja afinidad en favor de éstos últimos, con lo cual se pondría de manifiesto la actividad antidepresiva [245].

Los glucocorticoides también intervienen en la regulación de la sensibilidad del sistema β -adrenoceptor-adenil-ciclasa. La adrenalectomía incrementa específicamente la formación de

AMPC inducida por NE pero no por isoprotenerol. Más aún, en condiciones de hipersensibilidad a NE el número de β -adrenoreceptores permanece inalterado, y la sensibilidad se normaliza al administrar corticosterona a los animales adrenalectomizado.

Los glucocorticoides parecen actuar sobre la formación de AMPC mediada por el β -adrenoreceptor a través del componente adrenérgico del receptor de NE. El papel regulador de los glucocorticoides es relevante al haberse demostrado inmunocitoquímicamente la presencia de receptores para glucocorticoides en los cuerpos celulares de los núcleos de NE, HT y adrenalina. Dado que los glucocorticoides intervienen en la regulación de la expresión genética, pueden modificar la ramificación difusa de los sistemas monoamínicos cerebrales sensibles al estrés, cambiando la transcripción de las proteínas esenciales de la cascada de señales transmembrana (245).

2.- Hipótesis de un avance de fase de los ritmos circadianos.

La naturaleza cíclica de los trastornos afectivos los ha situado en el punto de mira de la cronobiología médica.

Por la medición de MHPG (3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol), principal metabolito cerebral de la noradrenalina, no se ha podido demostrar un descenso consistente e inequívoco de MHPG en la depresión, y aún más, el tratamiento eficaz con antidepresivos tricíclicos no provoca un aumento sostenido de los niveles de MHPG, como sería de esperar si la actividad noradrenérgica estuviera directamente relacionada con la situación depresiva. No obstante, algunos estudios han confirmado la alteración de la tasa de MHPG en LCR, orina y plasma, y se han hecho observaciones acerca de su incremento en sujetos normales estresados y en pacientes maniacos. La falta de correlación entre datos procedentes de muestras plasmáticas (tomadas generalmente a las 9 de la mañana) y los de orina de 24 horas, se pueden deber a la no valoración de su variación circadiana (246).

En plasma y orina se ha detectado un avance de fase (1-3 horas) del ritmo de MHPG, consiguiendo la desipramina en el cuadro clínico de la depresión endógena una mejoría clínica y un retardo parcial de la fase. Se ha demostrado que el metabolismo de NE sigue una variación diaria tanto en sujetos normales como en los depresivos, al igual que ocurre con la densidad de receptores $\alpha_1, \alpha_2, \beta$ y con la producción de AMPC estimulada por NE en ratas.

Para una eficaz determinación del ritmo de NE de los pacientes depresivos se ajusta en

menor grado a un modelo estadístico de cosinor. El tratamiento eficaz obtiene una correlación parcial de esta desincronía. Se ha publicado una disociación de los ritmos de temperatura y de MHPG, estableciéndose la posibilidad de un desplazamiento del ciclo de un marcador (zeirgeber) interno respecto de otro, o la incapacidad de esa señal interna para ajustarse a otras externas como el amanecer o la caída del sol. La existencia de un ritmo ultradiano de MHPG podía ser el responsable en todo o en parte del aparente avance de fase de una subpoblación de pacientes depresivos y del pobre ajuste de su ritmo circadiano al modelo de cosinor (246).

El tratamiento eficaz de pacientes con depresión endógena prolonga la duración del ciclo circadiano y provoca un retardo de fase que se expresaría en una mejoría clínica. Se ha propuesto que la duración del ciclo y la acrofase no dependen del mismo marcador de ritmo, y que la incorrecta sincronización de su respectivo marcador daría lugar a una alta correlación entre período circadiano y acrofase en la depresión, no observable en sujetos normales (246).

A pesar de lo expuesto y en opinión de von ZERSEN, las alteraciones de ritmos circadianos asumidas como propias de la depresión (alteración del ciclo, fase, amplitud o parámetros circadianos del sueño) están muy a menudo basadas en observaciones causales y en especulaciones teóricas, y no se confirman mediante las escasas pero muy cuidadosas observaciones de pacientes con enfermedad afectiva mantenidos en un medio ambiente libre de señales temporales, única manera de obtener una base sólida sobre la que extraer conclusiones acerca del componente endógeno de los ritmos biológicos. Por tanto, deberían establecerse nuevas aproximaciones teóricas acerca del fenómeno circadiano en estas enfermedades, teniendo en cuenta la disrupción que ejerce el proceso patológico cerebral sobre los ritmos biológicos y viceversa, la modificación del curso de la enfermedad mediante señales procedentes del sistema circadiano (247).

3.- Hipótesis de la disregulación cronobiológica del sistema noradrenérgico en la depresión.

Si bien inicialmente los modelos de actividad noradrenérgica anormal se orientaban hacia su deficiencia o exceso, en la depresión y manía, respectivamente, teorías más recientes tienen en cuenta principalmente la regulación temporal de la actividad noradrenérgica, habiéndose señalado que presenta un avance de fase. No obstante, otra línea argumental sostiene que con el término de " disregulación " obtendríamos una mejor caracterización del comportamiento del sistema noradrenérgico y sistemas relacionados en los trastornos afectivos. Debemos entender disregulado como " de actividad más errática y variable ", hipótesis basada en estudios acerca

de la actividad noradrenérgica basal y su respuesta a condiciones naturales y farmacológicas. Así un trastorno de la disregulación (control feed-back) provocaría una respuesta poco adaptada a las necesidades (248).

La secreción de MHPG en la depresión está muy desincronizada y con grandes variaciones interindividuales, por la probable superposición sobre el ritmo predominante de múltiples picos ultradianos erráticos, típicos de un sistema desestabilizado. El ritmo de temperatura corporal y el de inicio de sueño REM, en parte dependientes del sistema noradrenérgico, están muy desorganizados y parecen detectarse ritmos de mayor frecuencia. Algo similar ocurre con el ritmo de cortisol, que regulado indirectamente por el sistema noradrenérgico a nivel suprahipotalámico, aparece incrementado y errático.

La causa de la actividad noradrenérgica inadecuada es desconocida, pero podría residir en la alteración de los reguladores de la liberación de NE, como podría ser un trastorno del control feed-back ejercido por los receptores presinápticos α_2 sobre la liberación de NE, que contribuiría a la disregulación noradrenérgica en una situación de mayor demanda o estrés. Mientras que la menor eficacia de los reguladores persistiría después del episodio depresivo agudo, la disregulación manifiesta en respuesta al estrés sólo estaría ligada al periodo agudo, con una remisión parcial al cesar el desencadenante. No obstante, las anormalidades mediadas por un receptor persisten, como es la escasa respuesta de hormona de crecimiento al test de clonidina, mediada por el receptor α_2 adrenérgico, y que es observable tanto en el episodio agudo como en las remisiones.

Posteriores investigaciones deberán dilucidar las características del marcador(es) de susceptibilidad a la depresión y su interrelación con los desencadenantes (estrés)(248).

Marcadores de susceptibilidad a la depresión.

No se ha establecido qué tipo de anormalidades serían consecuencia de la situación clínica y cuáles permanecerían inalteradas tras la recuperación, y por tanto serían marcadores de susceptibilidad.

Parece que los índices de actividad monoaminérgica presináptica como son las concentraciones de los metabolitos de la noradrenalina y serotonina, tienden a normalizarse con la recuperación, mientras que, el descenso en la reactividad de los receptores adrenérgicos (como se refleja en la pobre respuesta de GH a clonidina) persisten en los periodos de remisión según

estudios preliminares, y sería por tanto un marcador de susceptibilidad genética a la depresión. No obstante también podría ser un marcador residual de episodios depresivos. Así mismo existe la posibilidad intermedia entre ambas: una susceptibilidad genética conducente a una subsensibilidad del receptor α_2 -adrenérgico favorecida por la excesiva liberación de noradrenalina durante los repetidos episodios depresivos u otras situaciones estresantes (249).

La ausencia de supresión de cortisol mediante dexametasona durante la crisis depresiva generalmente se normaliza mediante un tratamiento antidepressivo eficaz. Por contra, los parámetros fisiológicos dependientes de la regulación del cortisol (los cambios en la estructura del sueño y el patrón de secreción nocturna de GH) permanecen inalterados en los periodos de eutimia. No obstante, y puesto que el sistema monoaminérgico regulador del sueño y de la secreción de GH (incrementada en el proceso patológico que tratamos) contiene receptores para cortisol, la persistencia de estas anomalías pudiera significar no un marcador de susceptibilidad a la depresión, sino que serían escasas metabólicas duraderas (250).

Los pacientes con trastornos afectivos bipolares presentan una mayor sensibilidad para la supresión de la secreción nocturna de melatonina mediante luz brillante, incluso en la fase eutímica, comparado con los controles normales. Esta hipersensibilidad pudiera ser un rasgo propio (trait marker) de los desórdenes bipolares de los pacientes con trastornos esquizoafectivos (251).

La sensibilidad del receptor serotoninérgico no ha sido evaluada en profundidad en el cuadro agudo ni durante la remisión. La respuesta de prolactina a la flenfuramina (agente liberador de serotonina) parece depender de la integridad tanto de los receptores serotoninérgicos pre como postsinápticos, y sería un índice de la actividad serotoninérgica neta. La secreción de prolactina en respuesta a flenfuramina está descedida en el 50% de los pacientes deprimidos y esta proporción parece no modificarse durante los periodos de remisión. Puesto que al mejorar la depresión mejora la actividad serotoninérgica presináptica, la escasa respuesta de prolactina durante la remisión pondría fundamentalmente de manifiesto la subsensibilidad prolongada del receptor serotoninérgico a nivel postsináptico (249).

En la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal encontrada en humanos depresivos parece no intervenir las neuronas colinérgicas. Algunos estudios, sin embargo, indican que un rasgo premórbido de personalidad depresiva podría relacionarse con la densidad individual de receptores muscarínicos colinérgicos y/o β -receptores.

Hemos referido repetidas veces que muchos trabajos relacionan una disminución de la sensibilidad y del número de los β -receptores con el mecanismo de acción de la mayoría de los antidepresivos. Los antidepresivos actuarían por un incremento a nivel sináptico de la eficacia de la transmisión monoaminérgica, en particular, de la serotoninérgica y/o de la noradrenérgica por inhibición del metabolismo (v.g.:MAO) o de la recaptación neuronal. Además, por antagonismo ejercido sobre los autorreceptores serotoninérgicos (HT1b) o noradrenérgicos (α 2-adrenérgicos) presinápticos, por intermedio de los cuales la HT y la NE tienen capacidad inhibitoria (feed-back negativo) de su liberación por las terminaciones nerviosas. El "pool" funcional de serotonina liberado a la sinapsis es sólo una pequeña fracción de los compartimentos citoplasmáticos no vesiculares. Su cuantía es regulada por la tasa de síntesis y oxidación mediante MAO-A y MAO-B (252).

El complejo molecular para el transporte de HT, uno de los lugares fundamentales para la actividad de los antidepresivos, parece estar alostéricamente acoplado a los receptores para imipramina descritos en cerebro y plaquetas. La alteración bajo condiciones fisiológicas de los ciclos luz/oscuridad produce modificaciones paralelas de los dos sitios, mientras que el tratamiento con antidepresivos o el proceso de envejecimiento provoca cambios concomitantes pero no paralelos de las propiedades bioquímicas para el receptor de imipramina y de recaptación de HT. Por tanto, el acoplamiento funcional entre estos dos sitios puede ser esencial en la etiología de la depresión y/o en la actividad de los antidepresivos. Las variaciones fisiológicas circadianas del complejo molecular de HT puede modificar la actividad bioquímica de los antidepresivos alterando su eficacia terapéutica (253).

En contraste con los receptores GABA-A, los GABA-B son sensibles a la administración de antidepresivos, tanto sobre mecanismos de membrana (receptores, interacción con la adenilciclase) como sobre la conducta. Y existe una notable evidencia de que la super-sensibilización (up-regulation) de su receptor está relacionada con la actividad de los antidepresivos en el ser humano. Parece que la supersensibilización del receptor GABA-B provoca una activación de la adenilciclase, resultado opuesto al obtenido mediante la administración repetida de antidepresivos sobre el complejo, β -receptor en ausencia de GABA (down regulation),(254).

Efectos de la luz en los pacientes deprimidos

Una serie de observaciones clínicas han sugerido un disturbio del reloj circadiano en pacientes deprimidos. Según HALBERG los pacientes con depresión tienen los ritmos circadianos desincronizados del ambiente natural de 24 horas (255) . Posteriormente muchos

observaciones han confirmado que elementos cronobiológicos y fotoperiódicos en la depresión, pero está claro que la gran complejidad del tema impide una hipótesis cronobiológica simple.

Observando un grupo de maniaco depresivos rápidamente cíclicos, se encontró que su reloj circadiano mostraba un período endógeno menor de 24 horas (256). Esto significa que el ritmo de estos pacientes tiene una fase avanzada respecto al normal. El ritmo de free-running continuamente avanzado en los maniaco depresivos y el ritmo más avanzado pero sincronizado en los síndromes depresivos más estables, puede ser una variante cuantitativa de un desorden oscilatorio único. Otras observaciones han demostrado pacientes en que los ritmos parecen estar retrasados del ciclo de 24 horas. Implica esto una heterogeneidad en el mecanismo de estos trastornos (257). Habría unos pacientes con fase avanzada y otros con retraso de fase. En conclusión, es probable que el avance de fase ocurra en algunos pacientes deprimidos en algún momento pero no en todos los deprimidos en todo momento.

Estudios farmacológicos han dado fuerza a la hipótesis del avance de fase en la depresión endógena ya que el litio y los antidepresivos tricíclicos y las monoaminooxidasas tienen efectos de retrasar la fase de los ritmos circadianos de free-running y sincronizados (258), (259).

Se han realizado diversas experiencias basadas en la hipótesis de avance de fase, para valorar el uso de fototerapia en el tratamiento de la depresión mayor. Si el intervalo crítico fotosensible se localiza en las primeras horas de la mañana y se extiende sólo ligeramente a lo largo del día, explicaría (utilizando el modelo de coincidencia externa) que un avance de fase cause depresión pues el intervalo crítico termina antes del amanecer.

KRIPKE (256) administró un pulso de luz (1.500 lux) de una hora de duración comenzando cerca de dos horas antes de la habitual de levantarse el paciente (5:00-6:00 AM). En 12 sujetos hospitalizados por depresión, encontró una mejoría significativa entre los que recibieron luz oscura roja. Sin embargo, el efecto conseguido fue muy modesto comparado con otras medidas terapéuticas. El resultado no mejoró a pesar de aumentar tanto el número de horas de tratamiento como la duración en días del mismo.

ROSHENTAL y colaboradores (260), (261) sometieron a sus pacientes diariamente durante dos semanas a tres horas de luz brillante por la mañana y por la tarde. Sus resultados han sido bastante más claros que los anteriores. No obstante estos pacientes padecían un tipo muy particular de depresión que se presenta sólo en invierno y que presenta claras diferencias con la típica depresión endógena. Por tanto, en la depresión invernal puede ser aplicado el modelo de

avance de fase, mientras que en la depresión mayor quizás haya otro modelo fotoperiódico que explique su producción. Es necesaria una mayor investigación antes de que estos conceptos sobre el fotoperiodo puedan ser utilizados en la práctica clínica.

1.7.h) PAPEL EN EL DESARROLLO SEXUAL

De entre las funciones adscritas a la glándula pineal, la más estudiada y mejor conocida es la concerniente a la función reproductora. La primera relación entre la glándula pineal y la función reproductora se reconoce en humanos, cuando se observa una relación entre la presencia de tumores pineales y la aparición de pubertad precoz, hecho que indujo a pensar que la glándula pineal ejercía un efecto inhibitor sobre las gónadas.

Una revisión reciente sobre este apartado ha sido publicado por A. CAVALLO (262) . En los animales de reproducción estacional la melatonina juega un papel antigonal evidente: la pinealectomía quirúrgica o funcional (exposición a la luz continua) conlleva que el animal ovule, mientras que la administración de aMT o la oscuridad continua provoca una regresión gonadal (263)..

En los animales de experimentación está perfectamente demostrado y aceptado que es la melatonina la hormona que permite la ovulación y por consiguiente la reproducción en los animales de reproducción estacional. En la primavera coincide el incremento en las horas de luz con una menor duración y amplitud de la secreción nocturna de melatonina. El gonadostato queda desinhibido y en consecuencia tiene lugar la ovulación (263).

En el ser humano se ha propuesto que la melatonina es la hormona que a elevadas concentraciones mantiene inhibido el generador hipotalámico de pulsos de GnRH (264), (265), ya que el desarrollo puberal humano se puede explicar por un progresivo aumento en amplitud y frecuencia de la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) por el núcleo arquato del hipotálamo mediobasal , el GnRH o LHRH, estimula la secreción de LH y FSH hipofisarias, que por su parte inducen la maduración de ovarios y testes (folículo, espermatogénesis, secreción de estradiol y de testosterona); el descenso brusco de aMT junto con el descenso mantenido posterior facilitaría la aparición de la pubertad (266). La teoría de la catástrofe puberal (264) se asienta en que: 1) La funcionalidad pineal se mantiene constante a lo largo del tiempo, pero 2) el peso corporal del niño va en aumento y se produce una dilución de la melatonina secretada con el consiguiente descenso de sus concentraciones plasmáticas. Con lo cual, 3) al situarse de modo continuado la tasa de aMT en su acrofase (aproximadamente

02:00 horas) por debajo de la concentración crítica (estimada en 120 pg/ml) se liberaría el centro generador hipotalámico de pulsos de GnRH, hecho que por sí solo justifica la aparición de la pubertad (267), (268),(269).

Para CAVALLO (270), el pico nocturno de melatonina sigue una tendencia lineal descendente tanto con la edad como con el desarrollo puberal, pero el estudio mediante un análisis de covarianza si la concentración de aMT está relacionada con el estadio puberal independientemente de la edad, no hubo relación entre melatonina y pubertad con la variable edad como covariante.

La caída de las concentraciones séricas nocturnas de aMT en niños (271), (272), (273), varios años antes del inicio puberal (pubarquia), puede coincidir en el tiempo con la adrenaquia (aumento de andrógenos de origen suprarrenal). En general se acepta la existencia de un descenso progresivo en la concentración sérica nocturna de aMT conforme avanza la edad del sujeto y surgen dos posibilidades (274):

1.- La tasa de aMT sérica durante la noche al caer por debajo de un umbral pierde la capacidad de inhibir la secreción de gonadotropinas (265), y se desencadena la maduración sexual (264).

2.- El progresivo descenso de aMT con la edad y la maduración sexual son dos hechos coincidentes pero independientes.

En contra de la primera hipótesis está el dato de que en los monos pinealectomizados durante la infancia, el patrón de supresión de gonadotropinas no se altera, según los datos de PLANT y ZORUB (275).

Por otro lado, en cuanto al ciclo menstrual y la reproducción femenina, numerosas investigaciones han demostrado que los niveles de melatonina en las mujeres varían a lo largo del ciclo menstrual. Prácticamente todas las mujeres presentan una caída en sus niveles de melatonina en el momento de la ovulación ; al irse acercando al flujo menstrual producen significativamente más melatonina, casi el doble que en la primera fase del ciclo. La caída experimentada por la producción de melatonina en el momento de la ovulación puede ser significativa. Es muy posible que ese declive ayude a la ovulación, del mismo modo que la caída de su nivel antes de la pubertad, desencadena ésta. Aunque esto está todavía por confirmar parece

que hay una relación entre la infertilidad en las mujeres y los muy altos niveles de melatonina. Un estudio realizado en atletas femeninas parece demostrar este hecho. Las mujeres que realizan un intenso entrenamiento físico suelen presentar ciclos menstruales irregulares o bien son amenorréicas (276). Los niveles de melatonina en las atletas que no menstruaban era el doble de las que presentaban un ciclo normal.

Existen indicios de que los niveles de melatonina decrecen mucho más rápidamente alrededor de la menopausia. Se ha podido comprobar en un grupo de mujeres que se encontraban en un "zona de menopausia", con edades comprendidas entre los 40 y los 59 años, que sus niveles de melatonina eran la mitad de los que presentan las mujeres de edades comprendidas entre los 20 y los 39 años. Los niveles de melatonina en los hombres de estas mismas edades varían mucho menos (277). Por otro lado se ha visto que la FSH, cuya producción aumenta enormemente poco antes de la menopausia se correlaciona de modo inverso con los niveles de aMT, es decir, cuanto más elevados son los niveles de FSH más bajos son los de melatonina, lo que sugiere que la melatonina experimenta una abrupta caída durante la menopausia (278).

1.7.i) IMPLICACIONES HORMONALES

Si consideramos un hecho admitido en endocrinología como es la interacción hormonal, lo que implica que la glándula pineal puede modular un gran número de funciones, que hoy no conocemos en profundidad, modificando la actividad de otras glándulas endocrinas, es decir a través de mecanismos indirectos. Por ejemplo, las hormonas gonadales afectan a las hormonas tiroideas, y es posible que la pinealectomía produzca cambios en la función tiroidea, en parte por una modificación de la función gonadal. Uno de los mecanismos de interrelación que están adquiriendo más importancia cada día, son los que se demuestran entre la glándula pineal y la prolactina (22).

a) *Melatonina y función tiroidea*

Tanto en ratas como en el hamster sirio la melatonina tiene un efecto frenador de la función tiroidea (279), (280) posiblemente por inhibición de la secreción hipotalámica de TRH (279), sin descartar una influencia directa por retroalimentación negativa entre las glándulas pineal y tiroidea (281). La actividad pineal de la enzima tirosina 5' deiodinasa (encargada a nivel celular de la transformación de T4 en T3), sigue una variación circadiana coincidente con la

mayor síntesis de aMT. Este aumento nocturno de la actividad está bajo regulación β -adrenérgica mediada por la luz y el SCG (282), (283).

En pacientes hipo o hipertiroideos el ritmo de aMT no difiere del encontrado en individuos normales, siendo similar la secreción integrada de la hormona a lo largo de 24 horas. A pesar de ello, SOSZYNSKI (284) refieren que la concentración de aMT siguió una correlación positiva con los niveles de TSH en pacientes hipotiroideos, y negativa con T3 en pacientes hipertiroideos. En base a estas correlaciones y si aceptamos que el nivel de TSH es un marcador del feed-back hipófiso-tiroideo en el hipotiroidismo, al igual que la T3 en caso del hipertiroidismo, podría existir en la especie humana una correlación negativa entre las funciones tiroidea y pineal, similar a la propuesta en el hámster.

Según VRIEND y WASSERMAN (285) el efecto inhibitor de la aMT tanto sobre TSH como PRL podría ser el resultado de su interacción a un único nivel hipotalámico, provocando un descenso en la liberación de TRH. La aHT, derivado de la HT funciona como antagonista de esta última hormona (52). Por otra parte los mecanismos serotoninérgicos intervienen en la regulación de TRH. Diversos estudios clínicos han demostrado como en el hombre los antagonistas de la serotonina inhiben la secreción de TRH y de PRL. Además de las neuronas serotoninérgicas, otro lugar de acción para la melatonina podrían ser las neuronas dopaminérgicas, dado que la administración de DA es seguida de un descenso de TSH y PRL (285).

b) *La hormona de crecimiento.*

Tanto en niños como en la experimentación animal, ha sido descrita una relación inversa entre melatonina y hormona de crecimiento (GH).

En la neuroregulación de la hormona de crecimiento (286), la melatonina no es sino uno de los múltiples factores posiblemente implicados, siendo los datos al respecto escasos y hasta cierto punto contradictorios. Mientras para GUPTA (287), la aMT es un marcador de la maduración ósea, desde los trabajos iniciales de SMYTHE y LAZARUS (288), (289), (166), varios autores han señalado que la administración de aMT aumenta la secreción de GH, mientras que la respuesta difiere tras un test de estímulo. Para unos autores, suprime la liberación de GH a la hipoglucemia insulínica (166), mientras que para otros incrementa la secreción de GH en respuesta a GRH (290). El estímulo de aMT sobre la liberación de GH probablemente se deba a una disminución de la liberación hipotalámica de somatostatina (167).

En niños, la respuesta de GH a la administración de aMT parece ser diferente según la edad y el grado de desarrollo puberal. En la etapa prepuberal la aMT produjo un descenso de la liberación de GH, mientras que no hubo modificación alguna en niños prepuberales (291).

En niños estudiados por baja talla, la mayoría en edad prepuberal y diagnosticados de retraso constitucional del crecimiento o de baja talla familiar, muestran que tras un estímulo con clonidina aumenta la GH y disminuye la secreción de aMT (292). El test de la clonidina, es uno de los estímulos más usados en la valoración de un posible déficit de GH, dado que estimula su producción al inducir la liberación de GRH. La implicación de los receptores α_2 en el control de la síntesis de aMT por clonidina (α_2 -agonista), previamente descrita (293), por el incremento de aMT inducido por Organon 3770, un antagonista α_2 (294). A pesar de todos los datos precedentes y según GARCÍA PATTERSON (295), queda por saber si la melatonina tiene alguna importancia fisiológica en la neuroregulación de GH (296).

En la secuencia de eventos que conducen a la producción de aMT, es el β -receptor pinealocítico el mecanismo fundamental de membrana implicado. Los fármacos β -bloqueantes inhiben la secreción pineal de aMT (297), en los pacientes con baja talla, sometidos a ejercicio más propanolol como test de estímulo de GH.

1.7.j) LA MELATONINA EN CLÍNICA

La administración a humanos de melatonina, se traduce en la aparición de cambios electroencefalográficos (298), con un aumento en la magnitud del ritmo α . Además, estos sujetos refieren sensación de bienestar y confort.

Otros autores (299) cuantificaron la actividad eléctrica de niños con convulsiones, observando que durante la administración de aMT en infusión continua, esta actividad disminuía para aumentar de nuevo 30 minutos después de terminada la infusión. De igual manera se comprueba que en pacientes epilépticos, la administración de aMT se corresponde con un aplanamiento de su EEG y una disminución de la actividad eléctrica del lóbulo cerebral afectado (298). Todos estos datos, dejan claro que la aMT presenta un importante efecto inhibitor sobre la actividad eléctrica cerebral.

Se ha comprobado que la administración a animales de experimentación se traduce en sueño y sedación (300), (301), mientras que en el hombre, aparece sedación somnolencia y sensación de bienestar y confort (298). Se ha podido mostrar que la aMT no sólo ejerce efectos

por sí misma, sino que además media los efectos sedantes de otros productos como la serotonina (301).

En los últimos años se han hecho múltiples estudios que han intentado relacionar la glándula pineal con distintos síndromes neurológicos y desórdenes afectivos (302). Los resultados por el momento son alentadores. En este sentido los estudios realizados en pacientes con enfermedad de Parkinson han puesto de manifiesto que la administración continua de aMT da lugar a un control del tremor y a somnolencia (303) así como a una mejora para la realización de sus actividades de la vida diaria (298).

Se abre un amplísimo campo respecto a las posibilidades de la administración terapéutica de la aMT, sobre todo en aquellas patologías en las que predomine un estrés oxidativo **tabla 1.7**, con un exceso de producción de radicales libres, más aún si su indicación se hace al diagnóstico inicial, cuando aún no se han inducido alteraciones cicatriciales irreversibles (304).

Tabla 1.7

Trastornos nerviosos (incluyendo los oculares) y neuromusculares relacionados en su patogenia con los radicales libres.

Reiter RJ, Poeggeler B, Tan D, Chen L, Manchester LC, Guerrero JM. Antioxydant capacity of melatonin: A novel action not requiring a receptor. Neuroendocrinol Lett 1993; 15:103-16.

Sistema nervioso central o periférico	A nivel ocular
Déficit de vitamina E	Cataratogénesis
Daño neurotóxico	Hemorragia ocular
Lesiones po O2 hiperbárico	Daño degenerativo retiniano
Enfermedad de Parkinson	Fibroplasia retrolental
Lipofuscinosis ceroides neuronal	
Encefalomiелitis alérgica	
Enfermedad de Alzheimer	
Exacerbación de lesiones traumáticas	
Esclerosis múltiple	

Con una dosis oral entre 0,1-0,3 mg se genera un pico de aMT dentro del intervalo normal

observado durante la noche en personas no tratadas (305).

La importancia de la glándula pineal y de sus indoleaminas en la regulación y estabilización de la actividad eléctrica del SNC, así como del sistema endocrino ha quedado bien establecida con anterioridad. En conejos pinealectomizados se describió inicialmente la presencia de cambios epileptiformes en el registro electroencefalográfico correspondiente al hipocampo, mientras que en ratas hembras pinealectomizadas se describen descargas paroxísticas en corteza, similares a las convulsivas (306). Por extirpación quirúrgica de las paratiroides (seguidas días después de pinealectomía, el 80% de las ratas desarrollan convulsiones intermitentes (307).

La mayoría de los hallazgos relacionados con el complejo pineal-melatonina, indican una función directa o indirecta como fuerza estabilizadora o reguladora del SNC. La aMT no afecta a la neurona anormal primaria, pero puede cambiar su respuesta ante un estímulo por un mecanismo feed-back (308).

En el ser humano se han realizado pocos estudios acerca del potencial anticonvulsivante de la administración de dosis farmacológicas de aMT. En estudios no controlados, ANTON-TAY (309) observó que dosis mayores de 2g/día reducen la actividad de puntas y la frecuencia convulsiva en pacientes con epilepsia intratable del lóbulo temporal, describiendo además los efectos beneficiosos de la aMT sobre otras enfermedades neurológicas.

Nuestro grupo de trabajo ha obtenido, en este sentido, resultados esperanzadores en una niña de dos años afecta desde los seis meses de vida de un cuadro de convulsiones intratables, diagnosticada de epilepsia mioclónica severa de la infancia. El uso clínico de aMT fue autorizado como medicamento compasivo por la Dirección General de Farmacia y Medicamentos, habiéndose obtenido la casi total desaparición de las crisis con una normalización del EEG intercrítico y una rehabilitación del nivel de adquisiciones neuromotoras previas (310).

1.8 LOS EFECTOS ADVERSOS

Desde que LERNER descubriera y diese nombre a la melatonina, a parte de intentar averiguar las posibles acciones que puede desempeñar, también se vio la necesidad de averiguar sus posibles efectos tóxicos. LERNER inyectó un megadosis de melatonina 200mg, con finalidades terapéuticas sin observar otra alteración que una leve somnolencia (311). Posteriormente otro grupo de investigadores, con la finalidad de averiguar la DL50 (dosis letal para la mitad de la población) administraron a un grupo de roedores una cantidad cada vez

mayor de aMT llegando hasta 800mg por kilo de peso sin que dichas dosis llegasen a provocar la muerte del animal (139).

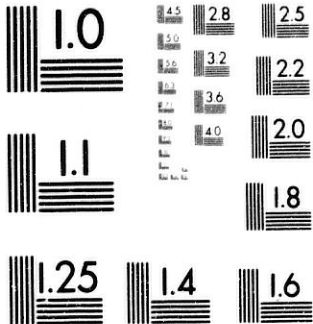
En el hombre, la aMT es un potente inductor del sueño (112), (118). Una dosis i.v de 50 mg administrada durante el día, es capaz de inducirlo en el lapso de 15-40 minutos y mantenerlo durante 20-60 minutos, alcanzando los estadios III y IV. En otra interesante aportación, una dosis matutina de aMT indujo el sueño, aceleró el momento de aparición del sueño REM e incrementó su duración (312).

Tras su administración nocturna, la aMT acorta de modo significativo el tiempo necesario para conciliar el sueño sin modificar su duración total ni la proporción de cada uno de sus fases (144). Similares resultados se obtuvieron tras la administración de una pequeña dosis intranasal; al 70% de las personas les produjo sueño y al resto una leve sedación, y discreto cansancio (315). Aquellos que durmieron, manifestaron al despertar una sensación de bienestar físico y emocional (313).

En otro ensayo en el que se administró melatonina de liberación controlada a ancianos, con la finalidad de provocar sedación y mejorar la calidad del sueño, la melatonina ocasionó cambios significativos en la eficiencia del sueño, así como un acortamiento en la duración de la vigilia después del inicio del sueño; sin que disminuyese la latencia del sueño de forma significativa y sin afectarse el tiempo total de sueño. En esta experiencia el único efecto adverso que se relató fue la aparición de prurito, tanto en un caso melatonina como en uno placebo, desapareciendo en ambos casos espontáneamente (314).

En la mayoría de los trabajos consultados no se encuentra toxicidad atribuida a la melatonina, ni a la dosis de un gramo diario, tan sólo cierta somnolencia (315), (316). En personas sanas, el único efecto consistente tras la administración de aMT es la aparición de una discreta sedación con sensación de fatiga y analgesia (118).

Por otro lado, en relación a su efecto como antioxidante se considera que la melatonina carece de los inconvenientes atribuidos a otras sustancias como la SOD cuyo exceso puede conducir a una hiperproducción de peróxido de hidrógeno o como el exceso de vitamina A que puede ocasionar clínica de pseudotumor cerebri e incluso en comparación con antioxidantes sintéticos como BHA y BHT que son capaces de generar tumores en los animales e interferir con la coagulación sanguínea. La melatonina parece no tener ninguno de esos inconvenientes. Carece o tiene muy poca toxicidad, ni siquiera en el caso de administrarse en megadosis, no interfiere



MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART
 NATIONAL BUREAU OF STANDARDS
 STANDARD REFERENCE MATERIAL 1010a
 (ANSI and ISO TEST CHART No. 2)

mayor de aMT llegando hasta 800mg por kilo de peso sin que dichas dosis llegasen a provocar la muerte del animal (139).

En el hombre, la aMT es un potente inductor del sueño (112), (118). Una dosis i.v de 50 mg administrada durante el día, es capaz de inducirlo en el lapso de 15-40 minutos y mantenerlo durante 20-60 minutos, alcanzando los estadios III y IV. En otra interesante aportación, una dosis matutina de aMT indujo el sueño, aceleró el momento de aparición del sueño REM e incrementó su duración (312).

Tras su administración nocturna, la aMT acorta de modo significativo el tiempo necesario para conciliar el sueño sin modificar su duración total ni la proporción de cada uno de sus fases (144). Similares resultados se obtuvieron tras la administración de una pequeña dosis intranasal; al 70% de las personas les produjo sueño y al resto una leve sedación, y discreto cansancio (313). Aquellos que durmieron, manifestaron al despertar una sensación de bienestar físico y emocional (313).

En otro ensayo en el que se administró melatonina de liberación controlada a ancianos, con la finalidad de provocar sedación y mejorar la calidad del sueño, la melatonina ocasionó cambios significativos en la eficiencia del sueño, así como un acortamiento en la duración de la vigilia después del inicio del sueño; sin que disminuyese la latencia del sueño de forma significativa y sin afectarse el tiempo total de sueño. En esta experiencia el único efecto adverso que se relató fue la aparición de prurito, tanto en un caso melatonina como en uno placebo, desapareciendo en ambos casos espontáneamente (314).

En la mayoría de los trabajos consultados no se encuentra toxicidad atribuida a la melatonina, ni a la dosis de un gramo diario, tan sólo cierta somnolencia (315), (316). En personas sanas, el único efecto consistente tras la administración de aMT es la aparición de una discreta sedación con sensación de fatiga y analgesia (118).

Por otro lado, en relación a su efecto como antioxidante se considera que la melatonina carece de los inconvenientes atribuidos a otras sustancias como la SOD cuyo exceso puede conducir a una hiperproducción de peróxido de hidrógeno o como el exceso de vitamina A que puede ocasionar clínica de pseudotumor cerebri e incluso en comparación con antioxidantes sintéticos como BHA y BHT que son capaces de generar tumores en los animales e interferir con la coagulación sanguínea. La melatonina parece no tener ninguno de esos inconvenientes. Carece o tiene muy poca toxicidad, ni siquiera en el caso de administrarse en megadosis, no interfiere

con la generación de energía y no produce peróxido de hidrógeno ni radicales de hidroxilo, en ninguna circunstancia conocida (139).

En humanos voluntarios la administración durante un mes de dos mg de melatonina a las 5 de la tarde, adelantó el inicio nocturno de la sensación de sueño, también adelantó de 1 a 3 horas el momento de máxima secreción endógena de aMT, pero no alteró la concentración ni el ritmo circadiano de GH, T4, testosterona o cortisol. Si se alteró en cambio la secreción de PRL (317). La ausencia de alteración en la secreción de LH y testosterona es importante en la consideración de su potencial uso clínico, aunque en este sentido WRIGHT solo empleó una dosis de aMTy a una determinada hora del día.

Los efectos de sedación, sueño, mejoría en el control de la actividad convulsiva y empeoramiento de la depresión, al igual que la respuesta secretoria de diversas hormonas, pueden ocurrir por interacción con mecanismos serotoninérgicos (312). El tratamiento agudo con aMT provoca una menor respuesta de GH al estímulo con insulina o L-TRP; sin embargo, tras el aporte de L-dopa o apomorfina no se modifica la respuesta de GH (112).

En pacientes esquizofrénicos o depresivos, no se ha obtenido efecto alguno o se exacerbaron las manifestaciones clínicas (112), (312).

Se habla de la presencia de reacciones atípicas en algunas personas tras la ingesta de melatonina como la aparición de insomnio, pesadillas o sueños tan vívidos que parecen no haber descansado (139).

En el tratamiento de tumores avanzados y metástasis en los que se asocia IL-2, no se han comunicado efectos adversos, al contrario, se habla de que la mayoría de los pacientes experimentan un descenso de la ansiedad con mejoría en los síntomas depresivos y en la calidad de vida (183). No se observaron complicaciones hematológicas y se consiguió un incremento significativo de linfocitos y eosinófilos (185), (318), (319). Administrando importantes dosis de melatonina, en el melanoma, de hasta 700mg se han comunicado muy pocos efectos secundarios aparte de fatiga y ligeras náuseas o diarrea (186).

Sin embargo podríamos considerar cotraindicada la administración de melatonina en un grupo de personas por desconocer los potenciales efectos que podría originar **Tabla 1.8.**

Tabla 1.8

Personas en las que está contraindicada la administración de melatonina.
 De Reiter RJ Ph.D., Robinson J. " *La maravillosa hormona natural de nuestro cuerpo .
 Melatonina.* " Ed. Sirio. Málaga 1995.

Tipo de personas	Riesgo teórico
Personas que toman esteroides como cortisona y dexametasona	La melatonina puede contrarrestar el efecto de estos medicamentos.
Mujeres embarazadas	La melatonina no ha sido comprobada en mujeres embarazadas. Se desconocen los riesgos.
Mujeres que desean concebir	Las dosis mayores de 10 mg pueden evitar la ovulación en algunas mujeres.
Mujeres que dan el pecho a sus hijos	Pequeñas cantidades de melatonina pueden ser transmitidas con la leche.
Personas con enfermedades mentales graves	En un estudio se acentuaron los síntomas.
Personas con alergias graves	La melatonina estimula el sistema inmunológico, por lo que podría exagerarse la respuesta alérgica.
Personas con enfermedades del sistema inmunológico	La melatonina estimula el sistema inmunológico y puede exagerar la respuesta inmunológica.
Personas con cáncer del sistema inmunológico como linfoma y leucemia	La melatonina puede estimular las células del sistema inmune más de lo usual.
Niños normales de cualquier edad	La mayoría de los niños poseen naturalmente altos niveles de melatonina. Los efectos que la melatonina exógena tendría sobre ellos se desconoce, salvo en los casos de niños que sufren de algunos problemas físicos y mentales para los que la melatonina ha resultado muy beneficiosa.

1.9 MECANISMO DE ACCIÓN DE LA MELATONINA

Durante mucho tiempo se ha investigado por definir y caracterizar el receptor de membrana que como hormona le corresponde a la aMT (320). Así, se ha llegado a establecer, por ejemplo, que los efectos sobre el eje reproductivo están mediados por receptores en la pars tuberalis (321), y que la sincronización por aMT de los ritmos biológicos estaría mediada por sus receptores a nivel del núcleo supraquiasmático (reloj biológico humano) (322).

Recientes estudios señalan que sus propiedades antioxidantes no se deben a la interacción con receptor alguno, por lo que la aMT no actuaría sólo como hormona clásica (323), sino que como parece lógico dadas sus propiedades lipófilas, penetraría en el citoplasma (156), uniéndose a la calmodulina (proteína que une el calcio iónico intracelular y media sus principales efectos reguladores) (324) y modificando la actividad celular a concentraciones fisiológicas, directamente o por medio de su principal metabolito intracelular, la N-acetil-metoxi-kinureamina (325). Su principal función sería la de neutralizar radicales libres, restaurando lesiones cromosómicas (326). Relacionado con estas propiedades, que podríamos llamar de lubricante fisiológico, se ha visto que la melatonina está presente en fósiles unicelulares primitivos, cuando en las etapas iniciales de la evolución filogenética no eran necesarios los receptores de membrana como mecanismos de comunicación intercelular (327), pero ya estaba presente un metabolismo aeróbico y era necesario proteger la integridad de las células y de sus organelas. Por tanto, a través de sus receptores de membrana o directamente a nivel intracelular (328), (329), la aMT puede influenciar virtualmente cualquier evento en cada célula del organismo.

2.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.- JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

En la actualidad y en un contexto referido a la fisiología humana, a la melatonina o N-acetil-5 metoxi-triptamina (aMT) se le confieren diversas acciones, pero como único demostrado presenta un efecto de "sedación e inducción del sueño" y en consecuencia la clave de los mecanismos rectores que controlan los ritmos vigilia/sueño:

Al tratarse de una secreción hormonal con actividad neuroendocrina producida por la glándula pineal de los vertebrados (sin especificidad de especie), se ha posibilitado el desarrollo de numerosas aportaciones en el terreno de la experimentación animal e in vitro así como en recientes administraciones a humanos que en el nivel de conocimientos actuales permite considerar como acciones propias las siguientes funciones:

- a. Capacidad para deprimir las secreciones de FSH y LH (los implantes en áreas supra-retro-quiasmáticas y preóptica inducen la regresión gonadal).
- b. "In vitro" inhibe la liberación hipotalámica de Dopamina (DA) con variaciones entre sexos y según el estadio del ciclo ovárico.
- c. Estimula la liberación de somatostatina por el hipotálamo de rata "in vitro", efecto contrario al de su precursor serotonina.
- d. Incrementa la acumulación de GABA en hipotálamo, cerebro, corteza cerebral y pineal de rata.
- e. En ratas recién nacidas inhibe selectivamente la respuesta del gonadotropo hipofisario a la secreción de GnRH.
- f. "In vitro" sobre el cuerpo lúteo estimula la síntesis de prostaglandinas.
- g. Tiene consideraciones de hormona antiestrés; tanto al existir un ritmo circadiano para aMT como para la producción de cortisol estando regulado en ambos casos, según RIVEST, por los periodos de luz y oscuridad (330) . Además LYNCH (331), comprobó como al someter a un grupo de ratas a manipulaciones ambientales capaces de producir un estrés agudo, se produce un aumento significativo en la síntesis y secreción de aMT.
- h. En determinados animales de experimentación la extirpación de la glándula pineal, que prácticamente consigue eliminar la aMT circulante, se sigue de alteraciones EEG y clínicas (convulsiones) características para cada especie; mientras que la administración de aMT posee propiedades anticonvulsivantes; en el hombre así lo demuestran las aportaciones de ANTON-TAY (312) al administrar 2 g diarios durante un mes a seis pacientes con epilepsia del lóbulo temporal; lo que ocasionó un descenso en la frecuencia

de convulsiones y una evidente mejoría en el trazado EEG; así como las de nuestro grupo de investigación (313) al tratar un caso de epilepsia mioclónica con desaparición casi total de los episodios convulsivos y al evidenciar MOLINA (103) un descenso en la tasa de aMT en niños epilépticos y con convulsiones febriles, con pérdida incluso del ritmo circadiano.

- i. Sin embargo es el potencial antioxidante el que sin lugar a dudas ofrece, en la actualidad mayores expectativas. Esta capacidad ha puesto de relieve el potencial terapéutico de la melatonina en múltiples procesos patológicos en los que la base del problema radica en la producción de radicales libres (307).
 - i. En este sentido aparecen muchos trabajos encabezados por LISSONI (318), (319) en los que se administra melatonina en circunstancias patológicas extremas como son neoplasias avanzadas, con metástasis diseminadas en las que la terapéutica tradicional no presenta esperanza para estos enfermos, consiguiendo la conjunción de melatonina con IL mejoras en la calidad de vida de estos pacientes describiendo incluso periodos de estabilización de algunos tumores.
 - ii. En enfermedades con trastornos reguladores del SNC como el Parkinson y determinados desórdenes afectivos, la administración de melatonina permite llegar a una mejoría en la realización de las actividades cotidianas (301) y un mejor control del tremor y la somnolencia (306).
 - iii. Otros procesos relacionados con predominio de radicales libres como la cataratogénesis, la enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, fibroplasia retrolental... etc pueden tener una luz de esperanza con el empleo de melatonina como sustancia tratante (307).
- j. Además de la importante labor desarrollada en el control de ritmos circadianos en el control de la tensión arterial, la temperatura corporal, la adaptación del ritmo sueño vigilia, y en otros procesos como en el descenso de colesterol en poblaciones con hipercolesterolemia, por presentar un papel preventivo de patología cardiovascular, por permitir una mejor función inmunorreguladora con lo que permite una mayor longevidad.

Indudablemente todas las aportaciones recogidas en la literatura permiten abrir muchas puertas, hasta ahora cerradas, en la prevención de algunas patologías de interés en el ámbito pediátrico como la displasia broncopulmonar, la fibroplasia retrolental y un largo etcétera que se extiende hasta patologías propias de la edad adulta como el ya mencionado Parkinson así como otras que no entienden de edades como SIDA y neoplasias.

Actualmente la melatonina está exenta de efectos secundarios comprobados, de hecho, en algunos países como EE.UU. es considerada como sustancia natural y de fácil dispensación, en nuestro país, según publican los diarios nacionales con fecha del 25 de abril de 1996 se está

procediendo a un control aduanero estricto de dicha hormona, habiéndose retirado del mercado y estrictamente controlada por la Comisión de Farmacia para su administración por el desconocimiento de sus potenciales efectos a largo plazo y la ausencia de estudios sobre las consecuencias que pudiera conllevar la administración crónica de dicha sustancia.

Otros trabajos aparecidos en la literatura (332) relacionados con la administración durante periodos cortos de bajas dosis de melatonina (0,3 o 1,0 mg) no refieren efectos adversos importantes, salvo la aparición de cierta somnolencia, efecto que incluso se está utilizando para el tratamiento del insomnio (332).

Finalmente queremos llamar la atención sobre un aspecto de gran interés en el diseño experimental de este trabajo, y es el hecho de ser- al menos en la información que tenemos- el primer estudio prospectivo doble ciego que se realiza en humanos con la finalidad de evaluar posibles efectos secundarios derivados de la ingesta oral de melatonina y en este sentido queremos destacar la excepcionalidad del trabajo puesto que fue diseñado, aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos y realizado antes de la publicación de la norma reguladora que impide en el momento actual su empleo.

En consecuencia y con la base argumental y teórica que venimos desarrollando, nos propusimos como *objetivos* del presente trabajo los que seguidamente se describen:

- I. Considerando la línea de trabajo iniciada por nuestro Grupo hace ya más de una década, profundizar en el conocimiento de la fisiología pineal y de su secreción hormonal mejor conocida, la melatonina.
- II. Diseñar un estudio prospectivo doble ciego con la intención de evaluar subjetivamente la aparición de posibles efectos secundarios atribuibles a la ingesta oral de altas dosis de melatonina (10 mg/día) durante dos meses consecutivos.
- III. Describir las repercusiones que la ingesta de aMT puede tener sobre un perfil hematológico y bioquímico habitualmente empleado en la clínica como primer nivel de exámenes complementarios; en el que son incluidos aspectos relacionados con: La función hematopoyética medular, función hepática, función renal, el equilibrio iónico, las fracciones lipídicas y protéicas, etc.

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1.- MATERIAL

1.- CARACTERÍSTICAS GENERALES Y PLANTEAMIENTO INICIAL DEL ESTUDIO

Previamente al inicio de este proyecto y puesto que se trata de una hormona de conocimiento relativamente reciente, se realizó un **protocolo de estudio** que fue sometido a la evaluación y aprobación del *Comité de Ensayos Clínicos del Hospital Clínico Universitario de Granada*, remitiéndose el escrito en Noviembre de 1995, firmado tal protocolo por D. Gabriel Galdó Muñoz, D. Antonio Muñoz Hoyos, D. Antonio Molina Carballo, D^a María Bustos Prados, D. Manuel Gurpegui y D^a M^a Yolanda Cara Granados; en los siguientes términos, obviando los detalles de introducción, justificación y análisis de resultados :

El estudio consiste en la valoración durante 24 horas de la secreción circadiana de melatonina, ACTH, y cortisol, antes y después de tomar durante dos meses una dosis diaria de melatonina entre 60 y 90 minutos antes de irse a dormir. Con el objeto de valorar la repercusión endocrina así como los efectos de la ingestión continuada de melatonina.

La melatonina es una hormona natural producida por la glándula pineal de todos los seres vivos incluido el ser humano. Tras su administración aguda en estudios a corto plazo y en dosis muy superiores a las que se utilizarán en la presente investigación carece totalmente de efectos secundarios y su repercusión endocrina es casi nula.

La melatonina es un inductor del sueño y su principal regulador fisiológico como se ha demostrado muy recientemente.

También muy recientemente se ha demostrado que la melatonina es el más potente antioxidante conocido hasta la fecha y como tal elimina y/o reduce los dañinos radicales libres producidos en el metabolismo normal o patológico.

Las propiedades anteriormente expuestas y fundamentalmente la ausencia de repercusión clínica o analítica relevante objetivable tras su administración aguda han condicionado que la *Food and Drugs Administration* (USA) no considere la hormona como medicamento y que por sus potenciales propiedades haya pasado a venderse libremente como producto dietético. Por similares circunstancias se ha producido una promoción divulgativa en los medios de comunicación nacionales e internacionales. La rápida y amplia difusión de su uso ha llevado a las autoridades sanitarias de algunos países a plantearse controlar su dispensación.

La melatonina se descubrió hace casi 40 años y hasta muy recientemente la investigación estaba casi por completo encaminada a establecer su implicación en los mecanismos reproductivos, también en el ser humano.

Como antioxidante la melatonina podría ser útil en trastornos con un exceso de producción de radicales libres, como por ejemplo (y limitándonos al campo pediátrico) en la fibroplasia retrolental, en la brocodisplasia pulmonar, trastornos graves del prematuro sometido a oxigenoterapia y/o ventilación mecánica. Consideramos fundamental la realización del presente estudio dado que la experiencia acumulada en la bibliografía médica con su administración a largo plazo es muy limitada y desconocemos la existencia de estudios similares al nuestro. Particularmente nos será útil para valorar su empleo en niños, fundamentalmente neonatos.

El diseño del trabajo es similar al publicado por Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ, et als : *Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance*. Proc Natl Acad Sci 1994; 91: 1824-1828. Cuando estos autores pretendían (y lograron) objetivar la repercusión aguda del aporte exógeno de melatonina (fundamentalmente su potente efecto hipnótico), con la diferencia de que en nuestro caso nos centramos en el mejor conocimiento de sus propiedades a largo plazo.

El **diseño** corresponde a un ensayo clínico doble ciego controlado. La dosis de 10mg de aMT que hemos elegido para nuestro estudio también fue empleada en el estudio de Dollins et als, aunque en horas matutinas. Nuestra dosificación, en cambio, será ingerida en las horas nocturnas en que ocurre el incremento fisiológico de secreción, y se mantendrá diariamente durante 2 meses. Creemos que este intervalo de tiempo es suficiente y adecuado para valorar sus efectos.

El **tamaño de muestra**, dadas las características de las variables dependientes incluidas en el estudio (Variables cuantitativas y de escasa oscilación biológica entre individuos) el número de casos a recoger será muy reducido. Considerando suficiente unos 10 sujetos por tratamiento (sustancia A o B) y por sexo: en total 20 hombres y 20 mujeres: 40 casos.

Criterios de aceptación y de exclusión de casos:

- Se aceptan: sujetos sanos mayores de edad

- Se excluyen personas que no se ajusten a la definición de " sujeto sano ".

- " Sujeto sano ": el que se encuentra en un estado de completo bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades. Según la O.M.S., en su Carta Magna de 1946.

En las mujeres no será causa de exclusión la toma de anticonceptivos, porque la aleatorización las distribuirá de modo uniforme en ambos grupos de estudio. Dada la ausencia total de contraindicaciones y de efectos adversos según los estudios disponibles, los sujetos del estudio no abandonarán la ingestión de la cápsula diaria a pesar de sufrir algún cuadro clínico banal (v.g.: catarro de vías altas, etc) durante el estudio.

No se administrará a embarazadas y se suspenderá el protocolo (independientemente de

que el caso esté tomando sustancia A o B) al diagnosticarse el embarazo.

- El abandono del estudio se podrá realizar en cualquier momento que lo decida el sujeto, sin necesidad de justificación alguna.

Aleatorización, para la asignación de los tratamientos A o B se ha usado la "*Table of random digits. The Rad Corporation: A million random digits with 100,000 normal deviates. The Free Press, Glencoe, Illinois, 1995*", en su página 17. Señalando a ciegas con un lápiz se ha elegido la cuarta fila, tercera columna, último número. A partir de aquí y leyendo en vertical se han tomado treinta números.

Se ha hecho una aleatorización por bloques permutados.

Se han rotulado ochenta sobres opacos conteniendo el tratamiento asignado. Del 1 al 40 y por orden de entrega del tratamiento se adjudicarán a mujeres y del 41 al 80 para los hombres.

Todos los casos, incluidos los investigadores, los cuales participan en el estudio, desconocen el contenido específico de las cápsulas A o B.

Método de obtención del tratamiento, la melatonina está comercializada en USA por Allergy Group of Nutrology (California) y será adquirida con cargo a los grupos de Investigación responsables del proyecto. El placebo será suministrado por la misma empresa. Ambas sustancias vendrán rotuladas desde el origen como A o B, con desconocimiento de su contenido específico tanto por parte de los investigadores como de los sujetos de estudio. El sobre cerrado conteniendo la identificación de A o B se entregará al Servicio de Farmacia del Hospital para su custodia hasta la finalización del estudio.

Implementación del tratamiento: Los casos problema (denominados en este estudio melatonina) ingerirán una dosis única nocturna de 10 mg de aMT, unos 60 minutos antes de acostarse. Los casos control ingerirán una cápsula conteniendo placebo (excipiente) de igual tamaño, peso, color y características organolépticas que el grupo melatonina, y a la misma hora del día.

Esquema de seguimiento: durante el primer día del estudio se colocará un Abocath convenientemente heparinizado para mantener una vía útil para la extracción (domiciliaria) de una muestra sanguínea cada cuatro horas. Posteriormente se procederá a iniciar la toma de las cápsulas rotuladas como A y B en el Servicio de Farmacia. La cápsula se ingerirá aproximadamente unos 60 minutos antes de irse a la cama. A partir de ese momento y en la actividad clínica diaria se mantendrá contacto con las personas incluidas en el estudio para reforzar el cumplimiento del protocolo y detectar hipotéticos efectos secundarios. Al mes de iniciado el tratamiento se debe de poner de nuevo en contacto para revisión, anotación de incidencias así como sintomatología experimentada obteniendo dos muestras de sangre en esta ocasión. Pasado otro mes de nuevo se procederá a la revisión de los casos comentando las incidencias que hayan surgido así como la sintomatología. Se procederá de nuevo a la colocación

Material y Métodos

de un segundo abocath para extracción sanguínea cada 4 horas (en las mujeres entre el 4° y el 6° día de iniciado el ciclo). Finalizando, de esta manera tanto el tratamiento como la obtención de datos correspondientes a cada variable y caso.

Manejo clínico de los casos: cada cuatro horas a partir de las nueve de la mañana (09.00) hasta las cinco de la mañana del día siguiente (09.00, 13.00, 17.00, 21.00, 01.00, 05.00 horas). Las dos primeras extracciones se realizarán al comienzo y parte final de la jornada laboral habitual. El sujeto de estudio deberá estar ese día en su domicilio(ambiente cotidiano), por tanto no podrá estar ese día de guardia o sin un adecuado descanso. Tras la última extracción del estudio obtenida a las 05.00 de la mañana, el sujeto podrá retirarse el sistema de extracción o bien esperará hasta la mañana siguiente en el Hospital.

En el caso de mujeres, el muestreo se hará, siempre, entre el 4° y el 6° día de iniciada la menstruación. En las mismas fechas se iniciará la ingesta de las cápsulas.

Cada mes y tras un repaso de los acontecimientos se entregará al sujeto de estudio únicamente 30 cápsulas de las que sólo el servicio de Farmacia conocerá su imposición.

Cada sujeto tomará la misma sustancia A o B de modo continuado durante 2 meses.

El transporte de las muestras desde el domicilio del sujeto hasta el hospital se hará en frío, con el material adecuado que se suministrará a cada sujeto del estudio. En una rejilla, colocada en el recipiente plástico que deberá estar cubierta de hielo y protegida de la luz.

El manejo de la muestra de sangre una vez obtenida deberán mantenerse en frío, sin congelarse. Todas las muestras se recogerán en tubos de hemograma que, adecuadamente etiquetados y taponados, deberán invertirse en varias ocasiones con suavidad para evitar que la sangre se coagule. Todos los tubos se colocarán inmediatamente en el frigorífico.

Las muestras refrigeradas se centrifugarán en frío, para ello se utilizará una centrífuga refrigerada, disponible en la Facultad, durante 10 minutos a 3000 rpm. A continuación se separará el plasma en alícuotas de 0,5 ml en tubos de electrolitos de 2 ml, que adecuadamente etiquetados se congelarán. Las dos primeras muestra, obtenidas en el Hospital, y tras unos treinta minutos de reposo, se centrifugarán y congelarán de inmediato, a - 20°C.

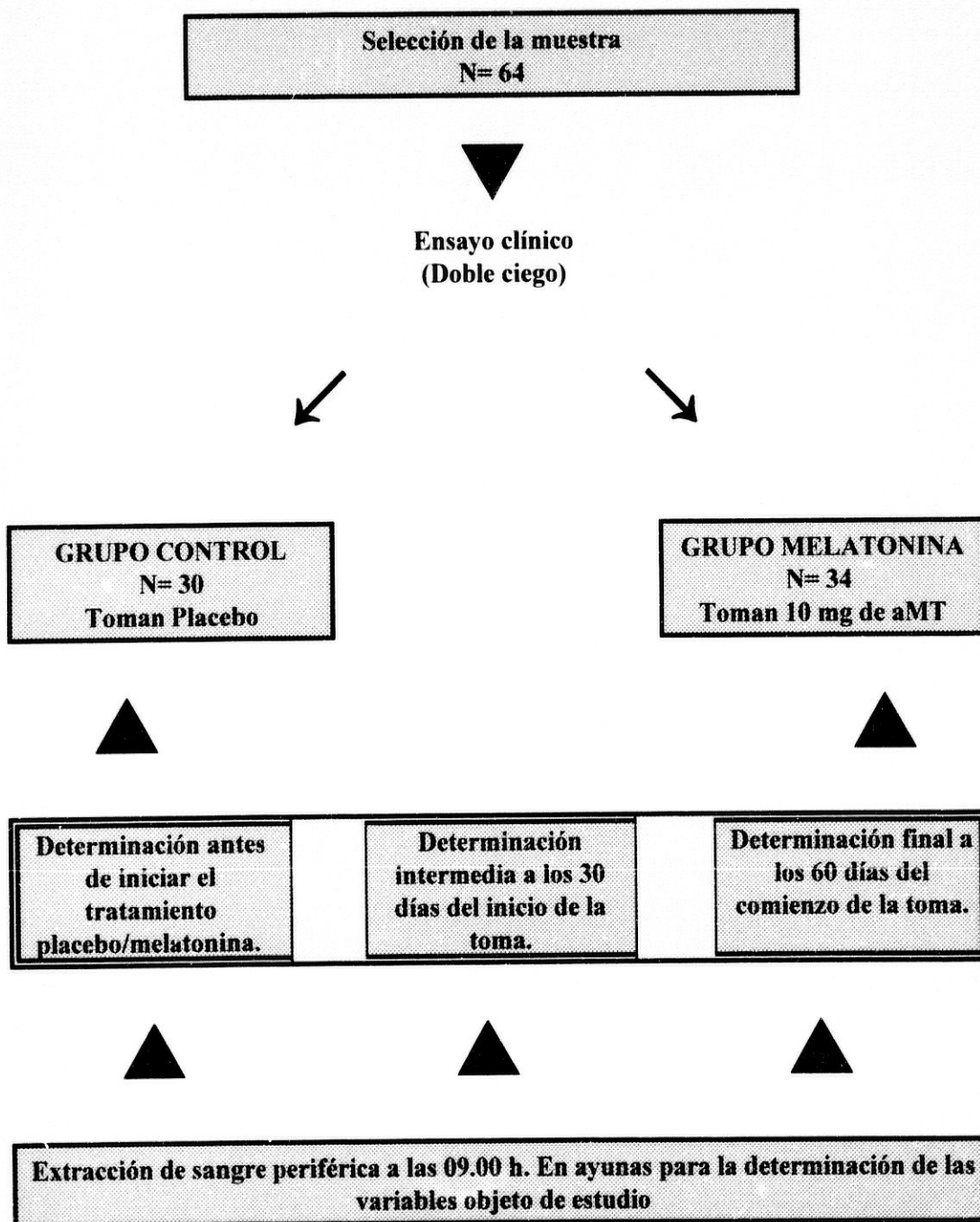
El etiquetado se realizará en los tubos que deberán contener las iniciales del sujeto de estudio, la fecha de extracción , hora de extracción y número de caso.

Queremos mencionar que este trabajo fue diseñado, y definitivamente aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos del Hospital con fecha de 18 de diciembre de 1995; antes de que apareciese la orden ministerial en la que se prohíbe la comercialización del producto hasta no superar los requisitos exigidos para ser considerado como un medicamento.

2.- DISEÑO EXPERIMENTAL. DESCRIPCION DE LA MUESTRA.

El presente estudio fué realizado entre septiembre de 1995 hasta agosto de 1996.

Fig 3.1 Diseño experimental



a) Selección de la muestra:

Los sujetos incluidos en este estudio son exclusivamente personal sanitario y/o auxiliar, fundamentalmente del Departamento de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Granada. Además todos los individuos del estudio son mayores de edad. Por el diseño del estudio el tipo de muestreo corresponde a un *muestreo aleatorio estratificado*, donde el estrato favorecido de la población corresponde al personal sanitario del Departamento de Pediatría.

Los individuos que se incluyen en el estudio son, como ya se ha descrito voluntarios sanos, a los cuales se les hace firmar un documento en el que se especifican los fines del estudio y se consiente su participación (*)

(*)

Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina
Avda de Madrid, nº11. E-18071, GRANADA. SPAIN
Tfno: (34) (58) 270200 (ext.207). Fax: (34) (58) 244051
E-mail: amunozh@goliat.ugr.es. CIF: Q-1818002-F

Dr. Antonio Muñoz Hoyos, Prof. Titular
Grupo Invest. N° 3147: "Subnormalidad y desarrollo infantil"

D / D^a
mayor de edad y con D.N.I. nº

De forma totalmente voluntaria y desinteresada, y como colaboración en las actividades de los GRUPOS DE INVESTIGACION N° 3147 y 3002 (pertenecientes a los Departamentos de Pediatría y Fisiología, respectivamente) de la JUNTA DE ANDALUCIA, dirigidos por los Dres A. MUÑOZ HOYOS y D. DARIO ACUÑA CASTROVIEJO, y con la aprobación del COMITÉ DE ENSAYOS CLÍNICOS del Hospital Clínico Universitario de Granada, quiero participar en el proyecto que a continuación se describe.

El estudio consiste en la valoración durante 24 horas de la secreción circadiana de melatonina y otras hormonas, antes y después de tomar durante dos meses una dosis diaria de melatonina (comprendida entre 1.3 y 20 mg) 60-90 minutos antes de dormir. Con el objetivo de valorar la repercusión endocrina de la ingestión continuada de melatonina.

Previamente se me ha informado que :

1. La melatonina es una hormona natural producida por la glándula pineal de todos los seres vivos incluido el ser humano.
2. Administrada en dosis muy superiores a las que se utilizarán en la presente investigación carece totalmente de efectos secundarios y su repercusión endocrina es casi nula.
3. La melatonina es un inductor del sueño y su principal regulador fisiológico. Recientemente se ha demostrado que elimina los radicales libres producidos en el metabolismo normal, por lo que su administración podría ser útil para retrasar el procedimiento de envejecimiento celular.
4. En el ser humano los posibles efectos beneficiosos de la ingestión diaria de melatonina aún están por definir y en todo caso serían objetivables a muy largo plazo. Por tanto, es altamente improbable que perciba durante los meses del estudio algún tipo de modificación en el fisiologismo normal, directamente atribuible a la melatonina, salvo quizás una mayor tendencia al sueño tras ingerir mi dosis diaria. Al mes de iniciado el suplemento con melatonina me

Tesis doctoral

realizaré una analítica de rutina.

5. Durante los meses de duración del estudio tomaré melatonina por vía oral, comercializada por ALLERGY RESEARCH GROUP OF NUTRICOLOGY (California ,USA), que me será proporcionada (exclusivamente durante ese tiempo) con cargo a los Grupos de Investigación responsables de este trabajo.
6. Puedo abandonar el estudio en el momento que considere oportuno sin dar explicación alguna.
7. Si así lo solicito se me informará en su momento y por escrito, de los resultados de las determinaciones que se me realicen, sin que ello signifique obligación alguna de los integrantes del Grupo de Investigación respecto de mi hipotético seguimiento y/ o tratamiento. Dicho de otro modo la posible responsabilidad del Grupo de Investigación se limita al desarrollo, y buena cumplimentación de los Ojetivos del Proyecto y exclusivamente durante los meses de duración del mismo.
8. En todo momento tendré derecho a solicitar las aclaraciones que estime oportunas.

CONFORME con lo anteriormente expuesto

AUTORIZO la realización de las extracciones sanguíneas oportunas y

ME COMPROMETO a respetar escrupulosamente el Protocolo de estudio y a ingerir diariamente la dosificación de melatonina que se me indique.

Firma y rúbrica

b) Ensayo clínico

El tipo de experiencia que se ha planificado ha sido un ensayo clínico con el objetivo en el caso de obtener significación, que ésta sea debida exclusivamente al tratamiento aplicado, considerando además que los dos grupos de individuos que forman parte de las dos muestras han de ser comparables en todo lo relevante, excepto en el tratamiento aplicado. El ensayo clínico por definición es una experiencia desarrollada en humanos, que conlleva una restricción importante al condicionar un seguimiento de ambos grupos durante igual período de tiempo, así como la partición al azar de un grupo inicial único, lo que implica que el tratamiento ha de estar controlado, es decir que a cada individuo de la muestra inicial debe ser posible asignarle un tratamiento u otro dependiendo del azar.

En nuestro caso para evitar el componente psicológico del saberse tratado así como para eliminar la parcialidad e ideas preconcebidas del investigador hemos escogido la técnica del doble ciego.

c) Grupos de estudio

La muestra seleccionada según se indica en apartados precedentes consta de un total n=64

Material y Métodos

individuos, de los cuales 36 eran mujeres (56,25%), frente a 28 varones (43,75%).

La asignación a los grupos A (CONTROL) y B (MELATONINA) se realizó de forma aleatoria, para ello se ha usado la "*Table of random digits. The Rad Corporation: A million random digits with 100,000 normal deviates. The Free Press, Glencoe, Illinois, 1995*", en su página 17. Señalando a ciegas con un lápiz se ha elegido la cuarta fila, tercera columna, último número. A partir de aquí y leyendo en vertical se han tomado treinta números. Se ha hecho una aleatorización por bloques permutados. Se han rotulado ochenta sobres opacos conteniendo el tratamiento asignado. Del 1 al 40 y por orden de entrega del tratamiento se adjudicarán a mujeres y del 41 al 80 para los hombres (**tabla 3.1**).

Quedando constituidos el grupo A que en adelante asignaremos como grupo CONTROL por un total N=30 individuos con una edad media de 37,4 años $\pm 8,25$ y un peso medio de $72,50 \pm 14,63$; de los que 13 son varones (43,33%) con una edad media de 38,5 años $\pm 8,90$ y un peso medio de $85,24 \pm$; frente a 17 mujeres (56,66%) con una edad media de 36,3 años $\pm 7,61$ y un peso medio de $59,76 \pm$; mientras el grupo B o grupo MELATONINA está formado por N=34 individuos con un peso medio de $66,15 \pm 11,74$, de los cuales 15 son varones (44,11%) con una edad media de 35,46 años $\pm 8,48$; frente a 19 mujeres (55,88%) con una edad media de 33 años $\pm 6,03$.

A los participantes del estudio se les entregó una hoja de incidencias (* *)

Al final del estudio, el Servicio de Farmacia del Hospital Clínico que disponía del sobre que indicaba el contenido de las sustancias A y B, informó de las características de dichas sustancias:

Los individuos incluidos en el **grupo A** tomaban cápsulas cuyo peso era de 225mg, que contenían 10 mg de lecitina junto con otros ingredientes inactivos tales como celulosa (205,4 mg), silicato de magnesio (1,8%) que correspondía a 4 mg, estearato de magnesio (1,9%) que corresponde a 4,4 mg y dióxido de silicón (0,5%) que suponen 1,2 mg.

Los individuos incluidos en el **grupo B** tomaban cápsulas cuyo peso era de 225mg, que contenían 10mg de lecitina y 10 mg de melatonina junto con los mismos ingredientes inactivos de la cápsula del grupo A, con la diferencia de que la cantidad de celulosa era de 195,4mg.

Asignados los casos, se describen en las siguientes **tablas 3.2, 3.3, 3.4 y 3.5** las características descriptivas y analíticas de los mismos.

Tesis doctoral

(**) HOJA DE INCIDENCIAS DURANTE LA TOMA DE MELATONINA

Nombre: _____ N° de caso: _____

Fecha de inicio de la toma de melatonina: ____/____/____

1-----	31-----
2-----	32-----
3-----	33-----
4-----	34-----
5-----	35-----
6-----	36-----
7-----	37-----
8-----	38-----
9-----	39-----
10-----	40-----
11-----	41-----
12-----	42-----
13-----	43-----
14-----	44-----
15-----	45-----
16-----	46-----
17-----	47-----
18-----	48-----
19-----	49-----
20-----	50-----
21-----	51-----
22-----	52-----
23-----	53-----
24-----	54-----
25-----	55-----
26-----	56-----
27-----	57-----
28-----	58-----
29-----	59-----
30-----	60-----

*anotar alteraciones del sueño, cefaleas, infecciones, medicación, guardias, ...etc

Material y Métodos

HORA HABITUAL DE LA TOMA: _____

1 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	31 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
2 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	32 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
3 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	33 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
4 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	34 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
5 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	35 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
6 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	36 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
7 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	37 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
8 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	38 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
9 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	39 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
10 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	40 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
11 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	41 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
12 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	42 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
13 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	43 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
14 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	44 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
15 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	45 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
16 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	46 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
17 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	47 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
18 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	48 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
19 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	49 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
20 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	50 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
21 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	51 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
22 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	52 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
23 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	53 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
24 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	54 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
25 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	55 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
26 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	56 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
27 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	57 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
28 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	58 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
29 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	59 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
30 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	60 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

Fecha de finalización de la toma: ____/____/____

Comentarios

Tabla 3.1
Asignación aleatoria a los grupos control-melatonina

MUJERES						VARONES					
N°	Iniciales	Grupo	N°	Iniciales	Grupo	N°	Iniciales	Grupo	N°	Iniciales	Grupo
1	MAGH	A	19	RTG	B	41	AMC	A	59	JVG	A
2	BHC	B	20	MER	A	42	JGVF	B	60	MGP	B
3	TRC	A	21	MGGR	A	43	CRC	B	61	AMH	A
4	PDC	B	22	JAM	A	44	MSF	A	62	JAGH	A
5	ADC	B	23	MCMA	B	45	---	A	63	JLSP	B
6	PUC	B	24	ILC	B	46	EMR	B	64	EPG	B
7	CSC	A	25	ANJ	A	47	ASM	A	65	TMF	B
8	JHN	A	26	EGS	B	48	GGM	B	66	FPP	B
9	EMAM	B	27	MDCF	A	49	JAMG	B	67	---	A
10	DBP	A	28	RCV	B	50	MMV	A	68	MMO	A
11	MLSS	B	29	IAJ	B	51	FAM	A	69	---	A
12	MPCG	A	30	RJR	B	52	NSFF	B	70	FCM	B
13	MCO	B	31	DRC	A	53	EPB	B	71	RMH	A
14	EGB	B	32	ITC	A	54	FJMC	A	72	JMFF	B
15	RGLC	A	33	MGRR	A	55	OFD	A	73	AEL	B
16	YCG	A	34	ICP	A	56	JAGL	B	74	---	A
17	FCA	B	35	ELH	B	57	---	B	75	---	B
18	MAMC	A	36	---	B	58	JLGS	A	76	---	A

d) Variables del estudio.

Las variables estudiadas en este caso han sido parámetros hematológicos: hematíes, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas y VCM; así como bioquímicos: glucosa, urea, ácido úrico, proteínas totales, albúmina, colesterol, triglicéridos, AST, ALT, ALP, LDH, calcio y fósforo.

DESCRIPCION DE LOS CASOS

Tabla 3.2: CASOS INCOMPLETOS

(En los que se recogió un sólo ritmo de aMT)

INICIALES	EDAD	SEXO	TALLA	PESO	ANTECEDENTES DE INTERÉS	MEDICACION	PROBLEMAS DE SUEÑO	GRUPO
ASM	45	♂	1,80	92	HTA, Hipertrigliceridemia	Fenofibrato Atenolol	No	A
MCO	30	♀	1,54	48	No	No	No	B
MCMA	40	♀	1,58	65	No	No	No	B
JVG	34	♂	1,70	68	Vasectomizado	No	No	A
RTG	31	♀	1,66	64	No	No	No	B
GGM	54	♂	1,73	66	Hernia discal cervical	No	No	B
TMF	28	♂	1,70	72	No	No	No	B
JMFF	27	♂	1,68	84	Hipertensión ocular.	Betasolol intraocular	No	B
MDCF	27	♀	1,64	61	No	No	No	A
ILC	27	♀	1,51	49	Atopia	Anovulatorios	No	B
JAGH	30	♂	1,61	71	No	No	No	A
RCV	36	♀	1,59	51	No	No	No	B
MMO	26	♂	1,82	94	Portador sano VHB	No	No	A

DESCRIPCION DE LOS CASOS

Tabla 3.3: CASOS COMPLETOS

(En los que se recogieron los dos ritmos de aMT)

INICIALES	EDAD	SEXO	TALLA	PESO	ANTECEDENTES DE INTERÉS	MEDICACION	PROBLEMAS DE SUEÑO	GRUPO
BHC	-	♀	-	-	-	No	No	B
CRC	35	♂	1,76	78	↑GOT Y GPT	No	No	B
RGLC	30	♀	1,63	62	No	No	No	A
MGGC	39	♀	1,57	62	Espondilitis anquilosante progresiva	No	No	A
MPCG	55	♀	1,67	70	Hipertensión arterial	β-Bloqueantes	No	A
ADC	35	♀	1,60	62	No	No	No	B
ICP	28	♀	1,58	50,9	No	No	No	A
FCA	38	♀	1,50	48	No	No	No	B
OFD	37	♂	1,79	90	No	No	No	A
DBP	22	♀	1,56	80	Obesidad	No	No	B
PDC	37	♀	1,60	55	No	No	No	B
YCG	27	♀	1,65	57	No	No	No	A
JHN	42	♀	1,48	55	No	No	No	A
MLSS	43	♀	1,65	63	Anemia no filiada	Ferrotterapia	No	B
JAMG	45	♂	1,73	62	No	No	No	B
PUC	39	♀	1,60	58,5	No	No	No	B
FAM	58	♂	1,67	90	Cefaleas frecuentes	Acido acetil salicilico	Insomnio	A
MAGH	39	♀	1,67	57	No	No	No	A
AMC	38	♂	1,70	90	No	No	No	A

Material y métodos

INICIALES	EDAD	SEXO	TALLA	PESO	ANTECEDENTES DE INTERÉS	MEDICACION	PROBLEMAS DE SUEÑO	GRUPO
TRC	35	♀	1,63	50	No	No	No	A
AMH	45	♂	1,72	89	No	No	No	A
EMR	48	♂	1,66	80	Jaqueca	No	Insomnio	B
JLSP	33	♂	1,65	65	Ulcus	No	No	B
MGP	28	♂	1,67	73	No	No	No	B
EMAM	-	♀	-	-	No	No	No	B
EPB	28	♂	1,72	74	Dermatitis seborreica	Corticoides tóp. esporád.	No	B
MMV	46	♂	1,84	86	Cervicoartrosis	No	No	A
JLGS	35	♂	1,80	80	No	No	No	A
JGVF	26	♂	1,84	90	VHA	No	No	B
MER	30	♀	1,62	58	No	No	No	A
EGB	37	♀	1,63	60,5	No	No	No	B
MSF	-	♂	-	-	No	No	No	A
CSC	-	♀	-	-	No	No	No	A
NSFF	39	♂	1,80	74	Hipertensión arterial	Ramipril (IECA)	No	B
FJMC	26	♂	1,78	75	No	No	No	A
JAGL	31	♂	1,56	60	No	No	No	B
MAMC	40	♀	1,59	63	No	No	No	A
ANJ	30	♀	1,62	60	No	Anovulatorios	No	A
EGS	27	♀	1,54	60	No	No	No	B
IAJ	27	♀	1,64	54	No	No	No	B
JAM	43	♀	1,70	65	Cefaleas recurrentes	Benzodiacepinas	No	A
EPG	35	♂	1,81	77,5	No	Carnitina y Vitaminas	No	B
ITC	37	♀	1,55	57	Dismenorrea	Ferrotterapia	No	A
DRC	-	♀	-	-	No	No	No	A
FPP	-	♂	-	-	No	No	No	B

Tesis doctoral

INICIALES	EDAD	SEXO	TALLA	PESO	ANTECEDENTES DE INTERÉS	MEDICACION	PROBLEMAS DE SUEÑO	GRUPO
RJR	-	♀	-	-	No	No	No	B
MGRR	43	♀	1,62	53	Tiroidectomizada. Ausencias. Cefaleas. Mastopatía	Hormonas toriodeas. Benzodiacepinas. Vitaminas	No	A
RMH	43	♂	1,76	86	Cefaleas	No	Insomnio	A
FCM	45	♂	1,70	81	No	No	No	B
AEL	30	♂	1,75	79	No	No	No	B
ELH	-	♀	-	-	No	No	No	B

Tabla 3.4 (Series de tablas): PERFIL ANALITICO DE LOS CASOS

(GRUPO I: CASOS CON UN RITMO DE MELATONINA)

ASM	1ª	2ª	3ª
EXTRACCION			
HEMATIES	4.870.000	4.680.000	
HEMOGLOBINA	14,4	13,8	
HEMATOCRITO	43,2	39,3	
VCM	88,6	83,9	
LEUCOCITOS	4.530	3.120	
NEUTROFILOS	2.520	1.800	
LINFOCITOS	1.540	930	
PLAQUETAS	264.000	228.000	
GLUCOSA	96	177	
UREA	49	48	
A. URICO	4,79	6	
COLESTEROL	191	183	
TRIGLICERIDOS	405	491	
PROT. TOTALES	7,76	6,8	
ALBÚMINA	5,03	-	
GOT	20	16	
GPT	27	30	
FA	45	50	
LDH	336	248	
CALCIO	10,49	10,3	
FOSFORO	3,64	3	
COMENTARIO: Salida del estudio por sufrir tras un cuadro de GEA persistencia de hiperglucemia con leucopenia. No consta en su hoja de incidencias durante la toma de melatonina ningún dato relevante.			

MCO	1 ^a	2 ^a	3 ^a
EXTRACCION			
HEMATIES	4.320.000	4.910.000	
HEMOGLOBINA	14	14,7	
HEMATOCRITO	39,1	43,3	
VCM	90,7	88,2	
LEUCOCITOS	9.170	7.340	
NEUTROFILOS	5.370	4.030	
LINFOCITOS	3.040	2.640	
PLAQUETAS	244.000	287.000	
GLUCOSA	83	93	
UREA	24	29	
A. URICO	3,71	4,33	
COLESTEROL	212	247	
TRIGLICERIDOS	67	184	
PROT. TOTALES	6,81	6,85	
ALBUMINA	4,56	4,84	
GOT	21	20	
GPT	15	17	
FA	176	167	
LDH	229	227	
CALCIO	8,93	9,55	
FOSFORO	3,36	4,49	
COMENTARIO:Fuera del estudio por motivos de trabajo. Sin indicencias en su hoja evolutiva.			

Material y métodos

MCMA			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	4.100.000	4.390.000	4.280.000
HEMOGLOBINA	12,8	13,1	13,1
HEMATOCRITO	37	39	37,1
VCM	90,2	88,8	86,7
LEUCOCITOS	6.880	6.980	6.680
NEUTROFILOS	3.810	3.010	3.360
LINFOCITOS	2.490	3.140	2.830
PLAQUETAS	212.000	270.000	213.000
GLUCOSA	107	100	89
UREA	33	30	35
A.URICO	-	3,66	3,98
COLESTEROL	193	195	207
TRIGLICERIDOS	-	107	123
PROT.TOTALES	7	6,9	7,25
ALBUMINA	-	-	4,93
GOT	25	17	14
GPT	22	20	15
FA	-	118	113
LDH	-	264	276
CALCIO	9,8	-	9,38
FOSFORO	-	-	2,99
<p>COMENTARIO: Imposibilidad mecánica para la extracción del segundo ritmo de melatonina. Sin incidencias en su hoja de recogida de datos de melatonina.</p>			

JVG			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	5.440.000	-	
HEMOGLOBINA	16,5	-	
HEMATOCRITO	48	-	
VCM	88,2	-	
LEUCOCITOS	8.760	-	
NEUTROFILOS	5.030	-	
LINFOCITOS	2.990	-	
PLAQUETAS	284.000	-	
GLUCOSA	67	87	
UREA	21	26	
A.URICO	5,47	5,72	
COLESTEROL	212	225	
TRIGLICERIDOS	280	248	
PROT.TOTALES	7,14	6,95	
ALBUMINA	4,65	4,92	
GOT	20	18	
GPT	20	18	
FA	170	163	
LDH	298	293	
CALCIO	9,69	9,77	
FOSFORO	3,82	4,12	
COMENTARIOS: No se realizó el segundo control de melatonina.			

Material y métodos

RTG			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	3.830.000	-	
HEMOGLOBINA	11,4	-	
HEMATOCRITO	35,5	-	
VCM	92,7	-	
LEUCOCITOS	7.910	-	
NEUTROFILOS	4.620	-	
LINFOCITOS	2.090	-	
PLAQUETAS	341.000	-	
GLUCOSA	84	75	
UREA	32	32	
A.URICO	4,28	3,83	
COLESTEROL	7,53	169	
TRIGLICERIDOS	164	67	
PROT.TOTALES	6,98	6,53	
ALBUMINA	4,32	4,28	
GOT	20	15	
GPT	10	7	
FA	116	110	
LDH	265	356	
CALCIO	9,04	9,1	
FOSFORO	3,45	3,76	
COMENTARIOS: No se realizó el segundo ritmo de melatonina. Sin incidencias recogidas en la hoja.			

GGM			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	5.680.000	-	5.900.000
HEMOGLOBINA	17,7	-	18,2
HEMATOCRITO	50,6	-	52
VCM	89,1	-	88,1
LEUCOCITOS	10.020	-	10.170
NEUTROFILOS	5.890	-	5.890
LINFOCITOS	3.230	-	3.350
PLAQUETAS	221.000	-	192.000
GLUCOSA	155	94	160
UREA	28	35	30
A.URICO	6,2	5,1	6,33
COLESTEROL	241	257	228
TRIGLICERIDOS	-	418	364
PROT.TOTALES	6,9	6,3	7,21
ALBUMINA	4	4,2	4,43
GOT	25	35	24
GPT	18	32	19
FA	128	134	148
LDH	322	522	379
CALCIO	9,5	8,5	9,2
FOSFORO	3,8	3,7	2,83
COMENTARIO: Imposibilidad mecánica para la segunda extracción de melatonina. Sin incidencias recogidas en la hoja.			

Material y métodos

TMF			
EXTRACCION	1 ^a	2 ^a	3 ^a
HEMATIES	-		
HEMOGLOBINA	-		
HEMATOCRITO	-		
VCM	-		
LEUCOCITOS	-		
NEUTROFILOS	-		
LINFOCITOS	-		
PLAQUETAS	-		
GLUCOSA	82		
UREA	32		
A.URICO	5,03		
COLESTEROL	163		
TRIGLICERIDOS	36		
PROT.TOTALES	7,12		
ALBUMINA	4,85		
GOT	22		
GPT	19		
FA	143		
LDH	296		
CALCIO	9,89		
FOSFORO	4,49		
COMENTARIO: fuera del estudio por motivos de trabajo.			

Tesis doctoral

JMFF			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	5.320.000		5.260.000
HEMOGLOBINA	15		15,2
HEMATOCRITO	45,3		44,9
VCM	85,2		85,4
LEUCOCITOS	8.230		9.580
NEUTROFILOS	4.530		5.680
LINFOCITOS	2.900		2.600
PLAQUETAS	272.000		271.000
GLUCOSA	50		91
UREA	24		37
A.URICO	6		8,58
COLESTEROL	260		269
TRIGLICERIDOS	183		196
PROT.TOTALES	7,80		7,48
ALBUMINA	4,74		4,64
GOT	24		22
GPT	17		25
FA	217		236
LDH	414		285
CALCIO	9,89		9,56
FOSFORO	2,8		3,43
COMENTARIO: Imposibilidad mecánica para la extracción del segundo ritmo de melatonina. Sin incidencias recogidas en la hoja.			

Material y métodos

MDCF	1ª	2ª	3ª
EXTRACCION			
HEMATIES	4.850.00		4.410.000
HEMOGLOBINA	14,4		14
HEMATOCRITO	44,4		39,2
VCM	91,6		89,1
LEUCOCITOS	7.420		7.550
NEUTROFILOS	3.750		3.370
LINFOCITOS	2.560		3.140
PLAQUETAS	320.000		275.000
GLUCOSA	87		114
UREA	22		19
A. URICO	3,09		3,1
COLESTEROL	166		178
TRIGLICERIDOS	58		57
PROT. TOTALES	8,1		7,3
ALBÚMINA	4,75		4,3
GOT	21		20
GPT	7		11
FA	120		91
LDH	433		396
CALCIO	9,84		9,5
FOSFORO	3,11		3,5
COMENTARIO: Imposibilidad mecánica para la extracción del segundo ritmo de melatonina. Sin incidencias recogidas en la hoja.			

Tesis doctoral

ILC	1ª	2ª	3ª
EXTRACCION			
HEMATIES	4.150.000		4.090.000
HEMOGLOBINA	13,2		13,7
HEMATOCRITO	39,6		38
VCM	95,6		92,8
LEUCOCITOS	6.760		5.100
NEUTROFILOS	4.630		2.700
LINFOCITOS	1.200		1.950
PLAQUETAS	233.000		210.000
GLUCOSA	83		88
UREA	24		32
A. URICO	3,5		3,61
COLESTEROL	185		173
TRIGLICERIDOS	69		77
PROT. TOTALES	6,7		6,6
ALBÚMINA	4,2		4,27
GOT	22		15
GPT	15		9
FA	197		117
LDH	370		239
CALCIO	9,4		9,24
FOSFORO	4		3,33
<p>COMENTARIO: Imposibilidad mecánica para la extracción del segundo ritmo de melatonina. Sin incidencias en su hoja.</p>			

Material y métodos

JAGH			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	5.100.000	5.110.000	
HEMOGLOBINA	16,3	16,2	
HEMATOCRITO	47,2	48,1	
VCM	92,6	94,2	
LEUCOCITOS	10.050	11.560	
NEUTROFILOS	6.410	6.650	
LINFOCITOS	2.620	3.490	
PLAQUETAS	348.000	330.000	
GLUCOSA	71	87	
UREA	15	31	
A.URICO	1,62	4,98	
COLESTEROL	96	301	
TRIGLICERIDOS	71	242	
PROT.TOTALES	¿1,74?	7,47	
ALBUMINA	¿3,31?	4,4	
GOT	18	18	
GPT	19	15	
FA	174	210	
LDH	839	355	
CALCIO	¿2,66?	9,44	
FOSFORO	0,81	3,7	
<p>COMENTARIO: La primera bioquímica estaba muy hemolizada. Sin incidencias en su hoja evolutiva. Fuera del estudio por motivos personales</p>			

FPD			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	4.820.000	5.030.000	
HEMOGLOBINA	16,6	17,3	
HEMATOCRITO	46,8	47,6	
VCM	97,1	94,6	
LEUCOCITOS	7290	6.580	
NEUTROFILOS	3.210	3.380	
LINFOCITOS	3.260	2.410	
PLAQUETAS	216.000	233.000	
GLUCOSA	89	98	
UREA	31	36	
A.URICO	7,3	7,26	
COLESTEROL	151	157	
TRIGLICERIDOS	-	120	
PROT.TOTALES	7,1	6,91	
ALBUMINA	4,8	5,15	
GOT	33	31	
GPT	48	51	
FA	130	128	
LDH	340	257	
CALCIO	10,5	9,76	
FOSFORO	3,6	3,15	
COMENTARIOS: Fuera del estudio por motivos personales. Sin incidencias en su hoja evolutiva			

Material y métodos

RCV			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	4.410.000	4.250.000	3.820.000
HEMOGLOBINA	13,6	13,3	13
HEMATOCRITO	41,2	39,3	35,6
VCM	93,4	92,5	93,1
LEUCOCITOS	6.550	5.050	8.120
NEUTROFILOS	3.610	2.050	4.440
LINFOCITOS	2.440	2.480	2.990
PLAQUETAS	340.000	340.000	276.000
GLUCOSA	71	87	-
UREA	36	45	-
A.URICO	4,5	4,3	-
COLESTEROL	183	166	-
TRIGLICERIDOS	120	-	-
PROT.TOTALES	6,7	6,8	-
ALBUMINA	4,7	4,7	-
GOT	20	18	-
GPT	10	20	-
FA	136	133	-
LDH	269	230	-
CALCIO	9,4	10,1	-
FOSFORO	4	3,8	-
COMENTARIOS: No se pudo sacar el segundo ritmo de melatonina por imposibilidad mecánica. En su hoja de incidencias destaca importante somnolencia.			

Tesis doctoral

MMO			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	5.500.000		
HEMOGLOBINA	16		
HEMATOCRITO	44,8		
VCM	81,5		
LEUCOCITOS	5.050		
NEUTROFILOS	2.310		
LINFOCITOS	2.000		
PLAQUETAS	259.000		
GLUCOSA	105		
UREA	72		
A.URICO	4,73		
COLESTEROL	153		
TRIGLICERIDOS	93		
PROT.TOTALES	6,96		
ALBUMINA	4,78		
GOT	21		
GPT	24		
FA	100		
LDH	294		
CALCIO	9,33		
FOSFORO	3,16		
COMENTARIO: Fuera del estudio por motivos personales.			

Tabla 3.5 (Series de tablas):PERFIL ANALITICO DE LOS CASOS

(GRUPO II: CASOS CON DOS RITMOS DE MELATONINA)

BHC			
EXTRACCION	1 ^a	2 ^a	3 ^a
HEMATIES	-	4.760.000	5.070.000
HEMOGLOBINA	-	14,1	14,5
HEMATOCRITO	-	47,1	45,1
VCM	-	87,6	89
LEUCOCITOS	-	10.350	8.930
NEUTROFILOS	-	5.910	4.950
LINFOCITOS	-	3.360	2.500
PLAQUETAS	-	294.000	296.000
GLUCOSA	-	72	80
UREA	-	21	20
A.URICO	-	3,07	3,15
COLESTEROL	-	169	197
TRIGLICERIDOS	-	104	103
PROT.TOTALES	-	6,12	6,79
ALBUMINA	-	4,19	4,77
GOT	-	14	13
GPT	-	14	15
FA	-	93	118
LDH	-	269	284
CALCIO	-	9,06	9,57
FOSFORO	-	3,93	3,54
COMENTARIO: En su hoja de incidencias, destaca al día siguiente del inicio de la toma la aparición de náuseas, con más sueño del habitual durante la primera semana.			

Tesis doctoral

CRC	1 ^a	2 ^a	3 ^a
EXTRACCION			
HEMATIES	4.650.000	4.940.000	5.030.000
HEMOGLOBINA	13,8	14,5	14,6
HEMATOCRITO	39,6	41,9	43,4
VCM	85,2	84,8	86,3
LEUCOCITOS	7.250	8.100	6.940
NEUTROFILOS	4.340	4.410	3.650
LINFOCITOS	2.010	2.700	2.470
PLAQUETAS	231.000	271.000	259.000
GLUCOSA	95	94	87
UREA	45	29	35
A.URICO	7,29	6	6,42
COLESTEROL	183	176	199
TRIGLICERIDOS	123	100	140
PROT.TOTALES	7	6,88	7,12
ALBUMINA	4,46	-	-
GOT	41	29	68
GPT	126	39	144
FA	276	210	270
LDH	290	327	323
CALCIO	9,42	9,46	9,54
FOSFORO	3,76	3,64	3,13
COMENTARIO: Refiere haber dormido bastante mejor y levantarse más descansado.			

Material y métodos

RGLC	1ª	2ª	3ª
EXTRACCION			
HEMATIES	4.440.000	4.780.000	4.440.000
HEMOGLOBINA	13,1	13,3	12,5
HEMATOCRITO	38,7	40,4	37
VCM	87,3	84,5	83,3
LEUCOCITOS	6.940	5.690	5.000
NEUTROFILOS	3.540	2.740	2.100
LINFOCITOS	2.790	2.320	2.110
PLAQUETAS	219.000	220.000	217.000
GLUCOSA	-	102	103
UREA	-	4	23
A.URICO	-	4	4,4
COLESTEROL	-	186	181
TRIGLICERIDOS	-	-	-
PROT.TOTALES	-	6,7	6,70
ALBUMINA	-	4,30	4,3
GOT	-	18	23
GPT	-	16	16
FA	-	132	127
LDH	-	269	276
CALCIO	-	10,1	9,8
FOSFORO	-	4,1	3,2
COMENTARIO: Sin incidencias en su hoja.			

MGGC			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	4.420.000	4.550.000	4.770.000
HEMOGLOBINA	14,6	14,6	15,4
HEMATOCRITO	42,8	42,7	43,3
VCM	96,8	93,8	90,9
LEUCOCITOS	13.370	9.380	11.170
NEUTROFILOS	8.070	5.570	6.610
LINFOCITOS	4.060	2.790	3.110
PLAQUETAS	283.000	283.000	302.000
GLUCOSA	116	88	96
UREA	28	27	36
A.URICO	-	4,94	0,7
COLESTEROL	-	261	349
TRIGLICERIDOS	-	123	101
PROT.TOTALES	7,20	6,65	7,2
ALBUMINA	-	4,43	4
GOT	17	15	24
GPT	15	12	16
FA	-	163	169
LDH	-	379	395
CALCIO	9,7	9,21	9,7
FOSFORO	-	3,4	2,9
COMENTARIO: Refiere descansar mejor de lo habitual, despertarse muy relajada. Le ha desaparecido la tensión mamaria premenstrual.			

Material y métodos

MPCG			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	4.860.000	4.970.000	4.840.000
HEMOGLOBINA	14,5	14,9	14,4
HEMATOCRITO	43	42,7	41,5
VCM	88,5	86,3	85,8
LEUCOCITOS	8.330	6.880	6.740
NEUTROFILOS	3.870	2.660	2.620
LINFOCITOS	3.240	3.340	3.270
PLAQUETAS	259.000	270.000	250.000
GLUCOSA	128	148	131
UREA	47	45	37
A.URICO	6,83	6,70	5,4
COLESTEROL	192	227	198
TRIGLICERIDOS	250	-	-
PROT.TOTALES	7,87	7,8	7,4
ALBUMINA	4,64	4,4	4,2
GOT	23	25	25
GPT	13	18	16
FA	176	145	142
LDH	349	300	316
CALCIO	10,09	10,8	10,3
FOSFORO	3,47	3,4	3,2
COMENTARIO: Sin incidencias en su hoja.			

Tesis doctoral

ADC			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	4.320.000	4.550.000	4.760.000
HEMOGLOBINA	13,9	13,3	14
HEMATOCRITO	40,1	40,9	42,6
VCM	92,7	89,9	89,5
LEUCOCITOS	5.860	5.160	4.610
NEUTROFILOS	3.330	2.300	2.430
LINFOCITOS	2.030	1.440	1.740
PLAQUETAS	212.000	251.000	251.000
GLUCOSA	83	95	71
UREA	31	26	30
A.URICO	4,3	4	3
COLESTEROL	165	132	152
TRIGLICERIDOS	100	-	87
PROT.TOTALES	7,3	7	7
ALBUMINA	4,6	3,9	4,4
GOT	18	21	20
GPT	19	27	22
FA	124	134	140
LDH	418	312	474
CALCIO	9,4	9,5	9,2
FOSFORO	3,8	3,5	3,6
COMENTARIO: Sin incidencias en su hoja.			

Material y métodos

ICP	1 ^a	2 ^a	3 ^a
EXTRACCION			
HEMATIES	4.620.000		4.590.000
HEMOGLOBINA	13,5		12,9
HEMATOCRITO	38,7		38
VCM	83,8		82,6
LEUCOCITOS	9.720		6.790
NEUTROFILOS	6.500		4.030
LINFOCITOS	2.050		1870
PLAQUETAS	227.000		228.000
GLUCOSA	63		104
UREA	35		28
A.URICO	4,44		3,5
COLESTEROL	166		155
TRIGLICERIDOS	82		85
PROT.TOTALES	7,9		7,1
ALBUMINA	4,85		4,6
GOT	18		21
GPT	14		13
FA	116		106
LDH	422		359
CALCIO	9,95		10,5
FOSFORO	3,34		3,6
COMENTARIO: Sin incidencias en su hoja.			

Tesis doctoral

FCA			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	4.670.000	4.840.000	4.700.000
HEMOGLOBINA	14,5	14,3	14,4
HEMATOCRITO	43,5	42,4	41,6
VCM	93,1	87,6	88,5
LEUCOCITOS	6.370	6.460	6.180
NEUTROFILOS	4.110	3.050	2.820
LINFOCITOS	1,630	2,930	2,760
PLAQUETAS	191.000	245.000	206.000
GLUCOSA	72	78	87
UREA	31	35	39
A.URICO	3,82	3,83	2,84
COLESTEROL	182	174	175
TRIGLICERIDOS	33	43	60
PROT.TOTALES	7,89	7,46	8,13
ALBUMINA	4,65	4,54	5,18
GOT	24	20	44
GPT	17	14	17
FA	85	60	8
LDH	341	266	977
CALCIO	8,96	9,58	9,1
FOSFORO	3,34	4,49	0,83
COMENTARIO: Mejoría del sueño a lo largo de todo el estudio con sensación de estar más descansada. Desaparecen las molestias menstruales al inicio del estudio pero reaparecen al final, lo mismo que las palpitations, la ansiedad y el estrés que en principio habían desaparecido, vuelven a aparecer al final del estudio.			

Material y métodos

OFD			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	5.550.000	5.670.000	5.360.000
HEMOGLOBINA	15,2	15,3	14,3
HEMATOCRITO	47,4	46,9	43,9
VCM	85,4	82,7	81,9
LEUCOCITOS	5.470	7.030	5.390
NEUTROFILOS	2.560	3.650	2.780
LINFOCITOS	1.900	2.680	2.020
PLAQUETAS	190.000	211.000	206.000
GLUCOSA	77	90	87
UREA	42	34	34
A.URICO	5,43	4,34	4,6
COLESTEROL	203	199	174
TRIGLICERIDOS	76	114	68
PROT.TOTALES	8,02	7,5	6,6
ALBUMINA	4,91	4,82	4
GOT	29	25	20
GPT	39	36	26
FA	153	138	133
LDH	490	307	285
CALCIO	9,26	9,21	9,7
FOSFORO	2,95	4,29	4,1
COMENTARIO: Durante los primeros días del estudio refiere somnolencia y prurito; datos que no siguen durante el resto del estudio.			

Tesis doctoral

DBP			
EXTRACCION	1 ^a	2 ^a	3 ^a
HEMATIES	4.540.000	4.620.000	4.550.000
HEMOGLOBINA	13	12,9	12,5
HEMATOCRITO	38,4	38,5	38,1
VCM	84,6	83,3	83,7
LEUCOCITOS	7.210	7.890	7.980
NEUTROFILOS	4.510	5.420	5.440
LINFOCITOS	2.130	1.600	1.940
PLAQUETAS	210.000	234.000	228.000
GLUCOSA	79	-	88
UREA	18	-	22
A.URICO	-	-	-
COLESTEROL	-	-	-
TRIGLICERIDOS	-	-	-
PROT.TOTALES	-	-	6.6
ALBUMINA	-	-	-
GOT	18	-	21
GPT	14	-	-
FA	-	-	-
LDH	-	-	-
CALCIO	9,8	-	9,2
FOSFORO	-	-	-
COMENTARIO: Ningún dato en su hoja de incidencias.			

Material y métodos

PDC	1ª	2ª	3ª
EXTRACCION			
HEMATIES	3.620.000	4.240.000	404.000
HEMOGLOBINA	11,7	14,1	13,1
HEMATOCRITO	34,7	41,7	37,9
VCM	95,9	98,4	93,9
LEUCOCITOS	4.290	4.830	4.000
NEUTROFILOS	1.850	2.700	2.000
LINFOCITOS	1.850	1.530	1.500
PLAQUETAS	205.000	262.000	204.000
GLUCOSA	79	83	64
UREA	31	24	29
A.URICO	3	3,1	3,4
COLESTEROL	146	208	163
TRIGLICERIDOS	-	43	-
PROT.TOTALES	5,5	8	7,2
ALBUMINA	3,7	3,7	4,6
GOT	11	19	19
GPT	10	-	17
FA	93	141	119
LDH	233	276	433
CALCIO	8	9,6	9,6
FOSFORO	2,8	-	2,8
COMENTARIO: Sin incidencias en su hoja.			

Tesis doctoral

YCG	1ª	2ª	3ª
EXTRACCION			
HEMATIES	4.160.000	4.450.000	4.640.000
HEMOGLOBINA	13	13,8	14,6
HEMATOCRITO	38,3	41	42,3
VCM	92	92,1	91,2
LEUCOCITOS	5.750	5.650	6.000
NEUTROFILOS	3.430	3.450	3.600
LINFOCITOS	1.860	1.730	2.030
PLAQUETAS	217.000	288.000	312.000
GLUCOSA	71	77	50
UREA	35	35	23
A.URICO	3,68	3,75	3,73
COLESTEROL	170	177	197
TRIGLICERIDOS	45	41	60
PROT.TOTALES	7,36	7,34	7,8
ALBUMINA	4,37	4,65	4,88
GOT	17	16	27
GPT	8	6	11
FA	155	121	102
LDH	345	294	591
CALCIO	9,27	9,52	9,33
FOSFORO	3,87	3,64	2,39
COMENTARIO: En su hoja de incidencias recoge mejoría inicial del acné con empeoramiento posterior. Insomnio al principio del estudio.			

Material y métodos

JHN			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	4.660.000	4.750.000	4.580.000
HEMOGLOBINA	15	14,7	14,2
HEMATOCRITO	42,9	43,5	42,6
VCM	91,9	91,6	93,1
LEUCOCITOS	9.100	13.230	7.400
NEUTROFILOS	4.850	8.230	3.700
LINFOCITOS	3.520	3.880	3.060
PLAQUETAS	282.000	280.000	339.000
GLUCOSA	89	70	79
UREA	32	30	38
A.URICO	-	2	2,89
COLESTEROL	244	221	223
TRIGLICERIDOS	-	147	107
PROT.TOTALES	-	6,9	6,98
ALBUMINA	-	4,2	4,49
GOT	17	21	14
GPT	12	17	13
FA	-	116	137
LDH	-	489	356
CALCIO	9,9	9,2	9,07
FOSFORO	-	4,1	3,77
COMENTARIO: Sin incidencias en su hoja.			

Tesis doctoral

MLSS	1 ^a	2 ^a	3 ^a
EXTRACCION			
HEMATIES	4.240.000	4.250.000	4.590.000
HEMOGLOBINA	12,6	12,7	14,1
HEMATOCRITO	37,6	38,3	41,2
VCM	88,9	90,2	89,7
LEUCOCITOS	5.210	7.910	6.980
NEUTROFILOS	3.030	5.780	4.220
LINFOCITOS	1.470	1.220	1.810
PLAQUETAS	307.000	278.000	298.000
GLUCOSA	80	95	104
UREA	27	35	34
A.URICO	4,3	5	4,4
COLESTEROL	182	179	192
TRIGLICERIDOS	-	-	-
PROT.TOTALES	6,8	6,6	6,8
ALBUMINA	4,2	4,1	4,1
GOT	27	21	37
GPT	13	14	19
FA	101	102	116
LDH	534	400	416
CALCIO	9,9	9,8	9,8
FOSFORO	3	3,9	3,8
COMENTARIO: Sin incidencias, a excepción de alguna cefalea.			

Material y métodos

JAMG			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	5.230.000	5.090.000	4.880.000
HEMOGLOBINA	16,5	16,2	16
HEMATOCRITO	49,3	45,9	42,8
VCM	94,3	90,2	87,7
LEUCOCITOS	6.330	6.040	6.010
NEUTROFILOS	3.500	2.920	3.260
LINFOCITOS	2.140	2.350	2.120
PLAQUETAS	159.000	205.000	165.000
GLUCOSA	105	90	103
UREA	37	28	37
A.URICO	6,1	6,6	5
COLESTEROL	261	289	237
TRIGLICERIDOS	142	-	139
PROT.TOTALES	6,5	6,8	6,2
ALBUMINA	4,1	4,5	3,6
GOT	42	24	20
GPT	25	22	19
FA	120	102	118
LDH	387	102	285
CALCIO	9,6	9,6	9,3
FOSFORO	3	3,4	4,48
COMENTARIO: Sin incidencias recogidas			

Tesis doctoral

PUC			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	4.360.000	4.420.000	4.400.000
HEMOGLOBINA	13,6	13,4	13,3
HEMATOCRITO	40,5	39,7	40,3
VCM	92,8	89,8	91,5
LEUCOCITOS	3.740	5.600	4.090
NEUTROFILOS	1.950	3.180	2.260
LINFOCITOS	1.390	1.900	1.380
PLAQUETAS	200.000	235.000	225.000
GLUCOSA	88	89	82
UREA	29	32	28
A.URICO	4,9	3,5	4,05
COLESTEROL	241	254	252
TRIGLICERIDOS	-	100	84
PROT.TOTALES	7,4	7,3	7,29
ALBUMINA	4,6	4,4	4,64
GOT	17	17	14
GPT	15	12	10
FA	118	115	109
LDH	320	234	287
CALCIO	10,6	9,8	9,59
FOSFORO	4	4	4,21
COMENTARIO: Sin incidencias importantes.			

Material y métodos

FAM	1ª	2ª	3ª
EXTRACCION			
HEMATIES	5.460.000	5.360.000	5.460.000
HEMOGLOBINA	17,2	16,4	16,8
HEMATOCRITO	49,7	48,6	49,3
VCM	90,9	90,3	90,7
LEUCOCITOS	9.170	6.030	7.050
NEUTROFILOS	6.280	3.640	4.510
LINFOCITOS	2.170	1.860	2.090
PLAQUETAS	214.000	202.000	188.000
GLUCOSA	211	120	118
UREA	37	33	37
A.URICO	7,6	7,1	7,24
COLESTEROL	220	189	189
TRIGLICERIDOS	-	-	245
PROT.TOTALES	7,3	7	7,05
ALBUMINA	4	3,90	4,26
GOT	39	27	23
GPT	31	23	25
FA	214	208	202
LDH	401	247	246
CALCIO	10,2	9,7	9,25
FOSFORO	3,4	3,5	4,01
COMENTARIO: Al inicio de la toma refiere dormir poco, a los cuatro días refiere dormir un poco mejor hasta el final de la toma.			

MAGH			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	4.010.000	4.160.000	-
HEMOGLOBINA	11	11,2	-
HEMATOCRITO	34,5	36,1	-
VCM	86,1	86,9	-
LEUCOCITOS	6.980	6.870	-
NEUTROFILOS	3.100	3.950	-
LINFOCITOS	3.100	2.130	-
PLAQUETAS	242.000	274.000	-
GLUCOSA	100	86	-
UREA	38	33	-
A.URICO	3	3,4	-
COLESTEROL	271	262	-
TRIGLICERIDOS	-	131	-
PROT.TOTALES	6,3	7,2	-
ALBUMINA	3,9	4,4	-
GOT	16	21	-
GPT	11	14	-
FA	135	153	-
LDH	267	289	-
CALCIO	9,5	9,7	-
FOSFORO	3,7	2,8	-
COMENTARIO: Sin incidencias en su hoja.			

Material y métodos

AMC			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	5.050.000	4.970.000	5.240.000
HEMOGLOBINA	16,6	15,8	16
HEMATOCRITO	44,5	43,8	46,5
VCM	88,1	88,2	88,8
LEUCOCITOS	4.870	4.680	4.790
NEUTROFILOS	2.370	2.380	2.160
LINFOCITOS	2.090	1.730	2.040
PLAQUETAS	234.000	256.000	259.000
GLUCOSA	73	93	102
UREA	36	29	36
A.URICO	5,52	4,39	4,83
COLESTEROL	228	213	233
TRIGLICERIDOS	164	141	115
PROT.TOTALES	7,42	6,91	7,16
ALBUMINA	4,61	4,64	4,77
GOT	24	21	26
GPT	36	19	23
FA	189	160	150
LDH	249	197	224
CALCIO	9,13	9,5	9,58
FOSFORO	3,33	3,4	3,55
COMENTARIO: Sin incidencias de interés.			

Tesis doctoral

TRC			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	4.480.000	4.860.000	4.500.000
HEMOGLOBINA	13,7	14,2	13,7
HEMATOCRITO	40,3	43	41,3
VCM	90	-	91,9
LEUCOCITOS	5.170	8.900	7.230
NEUTROFILOS	2.280	5.960	4.290
LINFOCITOS	2.170	1.970	1.900
PLAQUETAS	205.000	261.000	238.000
GLUCOSA	62	-	86
UREA	32	-	30
A.URICO	5,11	-	4,9
COLESTEROL	192	-	201
TRIGLICERIDOS	62	-	30
PROT.TOTALES	7,84	-	7,4
ALBUMINA	4,82	-	4,6
GOT	34	-	20
GPT	12	-	14
FA	91	-	110
LDH	491	-	248
CALCIO	9,35	-	9,9
FOSFORO	3,34	-	3,5
COMENTARIO: Sin incidencias de interés.			

Material y métodos

AMH	1ª	2ª	3ª
EXTRACCION			
HEMATIES	4.670.000	4.750.000	4.590.000
HEMOGLOBINA	14	14,5	14,5
HEMATOCRITO	41,3	42,5	39,6
VCM	88,3	89,4	86,3
LEUCOCITOS	5.290	6.700	5.970
NEUTROFILOS	2.580	3.470	2.880
LINFOCITOS	2.160	2.500	2.410
PLAQUETAS	264.000	268.000	260.000
GLUCOSA	90	84	95
UREA	56	58	48
A.URICO	4,34	6,45	5,18
COLESTEROL	154	168	159
TRIGLICERIDOS	69	66	67
PROT.TOTALES	6,73	7,1	6,64
ALBUMINA	4,34	4,85	4,57
GOT	27	27	19
GPT	24	31	27
FA	160	192	183
LDH	480	402	292
CALCIO	8,84	9,52	8,83
FOSFORO	2,77	3,97	2,99
<p>COMENTARIO: Refiere que comienza, a los dos días de la toma, a levantarse más relajado y con un sueño mejor. A la semana comienza con un cuadro de fotofobia matutina y cefalea, posteriormente desaparecieron estos efectos. Este caso fue diagnosticado con posterioridad de HTA esencial leve.</p>			

EMR	1 ^a	2 ^a	3 ^a
EXTRACCION			
HEMATIES	5.180.000	5.060.000	5.120.000
HEMOGLOBINA	15,9	15,2	15,2
HEMATOCRITO	47,2	45,1	45,3
VCM	91,1	89,1	88,5
LEUCOCITOS	4.870	4.620	4.810
NEUTROFILOS	2.300	2.300	2.650
LINFOCITOS	1.860	1.760	1.560
PLAQUETAS	157.000	161.000	171.000
GLUCOSA	83	89	85
UREA	29	47	35
A.URICO	7,05	6,18	7,59
COLESTEROL	194	221	206
TRIGLICERIDOS	137	165	132
PROT.TOTALES	7,2	6,84	6,75
ALBUMINA	4,59	4,63	4,66
GOT	33	27	32
GPT	40	36	39
FA	176	150	153
LDH	428	307	462
CALCIO	9,16	9,67	9,34
FOSFORO	2,13	2,84	2,21
COMENTARIO: Sin incidencias destacables, persisten cefaleas e insomnio.			

Material y métodos

JLSP			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	5.420.000	4.850.000	5.240.000
HEMOGLOBINA	15,9	14,6	15,2
HEMATOCRITO	47	41,7	41,4
VCM	86,7	86	79
LEUCOCITOS	5.880	5.640	6.790
NEUTROFILOS	2.840	2.940	4.040
LINFOCITOS	2.260	1.990	1.980
PLAQUETAS	167.000	225.000	179.000
GLUCOSA	88	89	89
UREA	35	39	45
A.URICO	6,8	7,1	8
COLESTEROL	158	158	151
TRIGLICERIDOS	-	144	78
PROT.TOTALES	6,8	6,6	6,5
ALBUMINA	4,5	4,2	4,3
GOT	19	27	22
GPT	20	21	22
FA	175	170	169
LDH	340	498	148
CALCIO	10	9,1	9,6
FOSFORO	2,5	3,4	2,9
COMENTARIO: Sin incidencias durante la toma de melatonina.			

MGP	1ª	2ª	3ª
EXTRACCION			
HEMATIES	5.440.000	4.970.000	4.630.000
HEMOGLOBINA	17,6	15,9	15,9
HEMATOCRITO	49,3	44,3	40,8
VCM	90,6	89,1	88,1
LEUCOCITOS	5.190	6.990	5.020
NEUTROFILOS	2.270	3.340	1.950
LINFOCITOS	2.400	3.210	2.700
PLAQUETAS	241.000	234.000	216.000
GLUCOSA	91	92	90
UREA	28	30	31
A.URICO	6,2	5,6	6,15
COLESTEROL	233	233	210
TRIGLICERIDOS	81	126	119
PROT.TOTALES	7,9	7,83	7,32
ALBUMINA	4,6	5,25	4,74
GOT	32	34	22
GPT	31	34	17
FA	154	192	163
LDH	343	376	323
CALCIO	10,4	10,36	9,44
FOSFORO	3,4	4,08	4,07
COMENTARIO: Destaca como única incidencia el día de inicio de la toma el tener una pesadilla, sin que recordase haber tenido ninguna previamente.			

Material y métodos

EMAM			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	4.600.000	4.900.000	4.710.000
HEMOGLOBINA	12,8	13,2	12,8
HEMATOCRITO	38,5	41,1	40,3
VCM	83,7	83,9	85,6
LEUCOCITOS	5.450	4.990	4.370
NEUTROFILOS	3.250	2.900	2.120
LINFOCITOS	1.860	1.640	1.760
PLAQUETAS	206.000	211.000	184.000
GLUCOSA	100	93	77
UREA	18	29	28
A.URICO	2,2	2,6	2,74
COLESTEROL	143	137	152
TRIGLICERIDOS	35	-	57
PROT.TOTALES	7,2	6,9	7,43
ALBUMINA	4,4	4,4	4,89
GOT	19	15	37
GPT	14	14	16
FA	124	130	91
LDH	234	208	702
CALCIO	9,9	9,8	9,75
FOSFORO	2,3	3,7	2,4
COMENTARIO: Sin incidencias durante la toma			

Tesis doctoral

EPB			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	5.380.000	5.650.000	5.500.000
HEMOGLOBINA	16,6	17,1	16,7
HEMATOCRITO	47,6	50,3	47,1
VCM	88,5	89	84
LEUCOCITOS	8.440	10.710	9.730
NEUTROFILOS	5.250	6.180	5.930
LINFOCITOS	2.160	3.250	2.650
PLAQUETAS	236.000	204.000	232.000
GLUCOSA	91	79	84
UREA	38	47	52
A.URICO	6,3	6,29	7,66
COLESTEROL	182	224	204
TRIGLICERIDOS	58	114	71
PROT.TOTALES	7,3	7,79	7,71
ALBUMINA	4	-	5,12
GOT	33	26	59
GPT	48	33	39
FA	192	191	186
LDH	311	366	389
CALCIO	10,20	9,57	9,82
FOSFORO	3,2	4,2	3,49
COMENTARIO: Sin incidencias durante la toma.			

Material y métodos

MMV	1ª	2ª	3ª
EXTRACCION			
HEMATIES	5.490.000	5.400.000	5.620.000
HEMOGLOBINA	16,8	16,5	17,7
HEMATOCRITO	49,3	48,5	50,1
VCM	89,8	89,8	89,1
LEUCOCITOS	14.710	11.740	11.600
NEUTROFILOS	10.450	8.550	7.980
LINFOCITOS	2.790	2.080	2.280
PLAQUETAS	323.000	299.000	290.000
GLUCOSA	84	96	108
UREA	23	30	23
A.URICO	7,61	6,8	6,4
COLESTEROL	180	160	154
TRIGLICERIDOS	94	-	68
PROT.TOTALES	6,94	6,1	6,6
ALBUMINA	4,37	3,6	4,1
GOT	15	14	24
GPT	23	18	27
FA	150	126	137
LDH	303	337	300
CALCIO	9,71	9,5	9,8
FOSFORO	3,5	3,3	3,3
COMENTARIO: sin incidencias recogidas en la hoja.			

Tesis doctoral

JLGS			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	5.010.000	5.080.000	5.050.000
HEMOGLOBINA	15,1	15,4	15,3
HEMATOCRITO	44,3	44,6	43,3
VCM	88,4	87,7	85,8
LEUCOCITOS	8.050	7.770	6.050
NEUTROFILOS	4.970	4.990	3.850
LINFOCITOS	1.930	1.910	1.560
PLAQUETAS	271.000	290.000	264.000
GLUCOSA	88	86	98
UREA	28	29	31
A.URICO	6,19	6	6,03
COLESTEROL	174	189	180
TRIGLICERIDOS	120	88	167
PROT.TOTALES	8,35	7,71	7,59
ALBUMINA	-	-	-
GOT	27	16	19
GPT	16	16	21
FA	106	101	113
LDH	488	303	295
CALCIO	9,91	9,55	9,69
FOSFORO	3,21	3,84	3,6
COMENTARIO: Procesos banales concomitantes con la toma de la sustancia (catarros, dispepsias, cefaleas...).			

Material y métodos

JGVF			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	5.580.000	5.350.000	5.360.000
HEMOGLOBINA	15,7	15,2	15
HEMATOCRITO	45,3	43,5	43,2
VCM	81,2	81,4	80,6
LEUCOCITOS	5.690	5.590	4.690
NEUTROFILOS	3.700	3.420	3.020
LINFOCITOS	1.370	1.500	1.190
PLAQUETAS	281.000	269.000	266.000
GLUCOSA	76	79	100
UREA	31	29	37
A.URICO	6,47	5,83	6,1
COLESTEROL	183	179	193
TRIGLICERIDOS	52	66	-
PROT.TOTALES	7,93	7,3	7,7
ALBUMINA	5,21	-	5
GOT	26	24	40
GPT	52	42	74
FA	165	136	165
LDH	327	375	522
CALCIO	9,83	9,73	10,2
FOSFORO	3,16	3,31	3,3
COMENTARIO: El día de inicio comenzó desvelándose, situación que se ha repetido en varias ocasiones de forma esporádica, también en una ocasión recuerda haber soñado, cuando antes no recuerda haberlos tenido .			

Tesis doctoral

MER	1 ^a	2 ^a	3 ^a
EXTRACCION			
HEMATIES	4.480.000	4.340.000	-
HEMOGLOBINA	13,2	12,8	-
HEMATOCRITO	42,9	38,8	-
VCM	95,8	89,4	-
LEUCOCITOS	6.660	8.790	-
NEUTROFILOS	2.660	4.050	-
LINFOCITOS	2.330	3.890	-
PLAQUETAS	235.000	252.000	-
GLUCOSA	23	104	-
UREA	44	37	-
A.URICO	3,01	3,2	-
COLESTEROL	201	148	-
TRIGLICERIDOS	132	-	-
PROT.TOTALES	7,95	7,2	-
ALBUMINA	4,99	4,3	-
GOT	47	25	-
GPT	16	22	-
FA	74	103	-
LDH	985	-	-
CALCIO	9	9,8	-
FOSFORO	1,45	3,5	-
COMENTARIO: Al comienzo del estudio comenzó con mayor actividad y con un sueño inquieto, antes de la semana desapareció y todo volvió a ser normal.			

Material y métodos

EGB			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	4.710.000	4.610.000	4.580.000
HEMOGLOBINA	14	13,4	13,5
HEMATOCRITO	42,6	41,5	40,7
VCM	90,5	90	88,9
LEUCOCITOS	7.630	7.420	6.800
NEUTROFILOS	4.140	4.000	3.550
LINFOCITOS	2.830	2.880	2.750
PLAQUETAS	341.000	322.000	299.000
GLUCOSA	85	98	87
UREA	20	22	23
A.URICO	3,49	4,9	3,4
COLESTEROL	168	161	161
TRIGLICERIDOS	157	161	118
PROT.TOTALES	7,38	6,8	6,4
ALBUMINA	4,61	4,1	6,4
GOT	22	15	19
GPT	19	13	12
FA	108	101	96
LDH	333	333	382
CALCIO	9,56	9,7	9,1
FOSFORO	2,6	3,3	3,3
COMENTARIO: Sin incidencias de interés.			

MSF			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	5.720.000	5.460.000	5.570.000
HEMOGLOBINA	16,8	16,2	16,9
HEMATOCRITO	48,8	47,8	47,3
VCM	85,3	87,5	84,9
LEUCOCITOS	4.240	5.340	4.220
NEUTROFILOS	2.070	2.750	2.150
LINFOCITOS	1.640	2.050	1.540
PLAQUETAS	188.000	242.000	189.000
GLUCOSA	84	86	89
UREA	39	50	46
A.URICO	-	-	5,9
COLESTEROL	187	171	201
TRIGLICERIDOS	71	65	80
PROT.TOTALES	-	7,3	-
ALBUMINA	-	-	-
GOT	19	22	24
GPT	20	22	25
FA	-	168	216
LDH	-	284	297
CALCIO	8,9	9,4	10,2
FOSFORO	3,4	4,7	3,3
COMENTARIO: Sin incidencias de interés, tan sólo cursó un proceso infeccioso banal.			

Material y métodos

CSC			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	4.450.000	4.170.000	4.280.000
HEMOGLOBINA	13,5	12,7	13,1
HEMATOCRITO	39,5	37,8	36,3
VCM	88,8	90,6	84,8
LEUCOCITOS	4.400	5.120	4.270
NEUTROFILOS	2.340	2.550	2.700
LINFOCITOS	1.700	1.900	1.230
PLAQUETAS	207.000	145.000	218.000
GLUCOSA	81	86	90
UREA	25	27	36
A.URICO	-	-	3,8
COLESTEROL	202	176	229
TRIGLICERIDOS	54	76	59
PROT.TOTALES	-	-	-
ALBUMINA	-	-	-
GOT	19	17	21
GPT	23	15	10
FA	-	100	-
LDH	-	346	282
CALCIO	-	8,7	9,6
FOSFORO	-	3,7	4,2
COMENTARIO: Sin incidencias de interés.			

Tesis doctoral

NSFF	1ª	2ª	3ª
EXTRACCION			
HEMATIES	5.170.000	-	5.040.000
HEMOGLOBINA	17	-	16,4
HEMATOCRITO	47,9	-	47,2
VCM	92,6	-	93,6
LEUCOCITOS	9.930	-	6.740
NEUTROFILOS	4.910	-	2.780
LINFOCITOS	3.540	-	2.630
PLAQUETAS	253.000	-	210.000
GLUCOSA	74	85	61
UREA	30	28	24
AURICO	7,74	8,41	8
COLESTEROL	207	217	224
TRIGLICERIDOS	150	361	157
PROT.TOTALES	7,32	6,9	6,99
ALBUMINA	5,01	4,91	4,9
GOT	24	25	30
GPT	30	28	26
FA	185	193	189
LDH	340	246	351
CALCIO	9,64	9,2	9,67
FOSFORO	3,6	3,65	3,7
COMENTARIO: Sin incidencias de interés.			

Material y métodos

FJMC	1 ^a	2 ^a	3 ^a
EXTRACCION			
HEMATIES	5.290.000	5.370.000	5.490.000
HEMOGLOBINA	15,7	16	16,5
HEMATOCRITO	45,9	47	48,8
VCM	86,7	87,5	88,8
LEUCOCITOS	5.640	6.100	7.230
NEUTROFILOS	2.440	2.760	3.290
LINFOCITOS	2.520	2.730	3.100
PLAQUETAS	174.000	259.000	244.000
GLUCOSA	102	96	99
UREA	47	30	34
A.URICO	6,14	4,6	6,14
COLESTEROL	226	219	216
TRIGLICERIDOS	314	-	314
PROT.TOTALES	7,25	6,9	7,06
ALBUMINA	4,9	4,4	4,81
GOT	41	24	16
GPT	44	25	17
FA	143	170	181
LDH	337	181	174
CALCIO	10,85	9,9	9,89
FOSFORO	4,39	4,4	4,82
COMENTARIO: Sin incidencias recogidas durante la toma.			

Tesis doctoral

JAGL			
EXTRACCION	1 ^a	2 ^a	3 ^a
HEMATIES	5.170.000	4.860.000	4.860.000
HEMOGLOBINA	15	13,9	14,1
HEMATOCRITO	45,2	42,3	42,4
VCM	87,4	87	87,2
LEUCOCITOS	5.300	4.080	5.260
NEUTROFILOS	2.600	2.270	3.120
LINFOCITOS	2.080	1.460	1.650
PLAQUETAS	312.000	211.000	199.000
GLUCOSA	-	93	89
UREA	39	36	33
A.URICO	-	6,5	6,2
COLESTEROL	182	195	200
TRIGLICERIDOS	-	-	73
PROT.TOTALES	7,69	7,3	7,1
ALBUMINA	-	4,7	4,5
GOT	33	23	21
GPT	10	17	8
FA	-	130	128
LDH	-	255	304
CALCIO	9,78	9,3	9,9
FOSFORO	-	2,7	3,2
COMENTARIO: Sin incidencias a lo largo de la toma.			

Material y métodos

MAMC			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	4.890.000	4.790.000	4.870.000
HEMOGLOBINA	14,8	14,7	14,7
HEMATOCRITO	42,7	42,4	43
VCM	87,3	88,5	88,3
LEUCOCITOS	4.320	4.990	4.220
NEUTROFILOS	2.240	3.070	2.420
LINFOCITOS	1.430	1.520	1.290
PLAQUETAS	243.000	233.000	236.000
GLUCOSA	-	90	63
UREA	36	33	33
A.URICO	-	2,63	1,7
COLESTEROL	237	208	205
TRIGLICERIDOS	-	79	83
PROT.TOTALES	7,26	6,5	6,3
ALBUMINA	-	4,14	4,1
GOT	34	18	22
GPT	7	12	17
FA	-	115	142
LDH	-	216	282
CALCIO	9,62	8,81	9,1
FOSFORO	-	3,84	3,2
COMENTARIO: Sin incidencias durante la toma.			

Tesis doctoral

ANJ			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	4.540.000	4.150.000	4.080.000
HEMOGLOBINA	13,5	12,8	13,3
HEMATOCRITO	41,3	37,8	36,3
VCM	91	91,1	89
LEUCOCITOS	7.650	7.440	5.270
NEUTROFILOS	4.580	4.530	2.590
LINFOCITOS	2.270	2.170	2.120
PLAQUETAS	240.000	216.000	181.000
GLUCOSA	98	84	101
UREA	30	34	33
A.URICO	3,72	2,7	4,03
COLESTEROL	193	185	182
TRIGLICERIDOS	70	72	106
PROT.TOTALES	7,5	7,1	7,55
ALBUMINA	4,57	4,1	4,81
GOT	19	26	31
GPT	11	22	11
FA	82	112	35
LDH	307	451	846
CALCIO	9,45	9	9,32
FOSFORO	3,53	4	1,39
COMENTARIO: Sin incidencias de interés durante el estudio.			

Material y métodos

EGS			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	4.520.000	4.710.000	-
HEMOGLOBINA	14,4	14,7	-
HEMATOCRITO	42,7	46,4	-
VCM	94,4	98,5	-
LEUCOCITOS	8.380	8.430	-
NEUTROFILOS	4.600	5.220	-
LINFOCITOS	2710	2.120	-
PLAQUETAS	236.000	180.000	-
GLUCOSA	85	82	-
UREA	33	25	-
A.URICO	2,98	3,4	-
COLESTEROL	161	163	-
TRIGLICERIDOS	73	32	-
PROT.TOTALES	6,79	7,3	-
ALBUMINA	4,62	4,8	-
GOT	18	19	-
GPT	10	12	-
FA	137	142	-
LDH	269	278	-
CALCIO	9,35	10,10	-
FOSFORO	3,92	3,10	-
COMENTARIO: Sin incidencias de interés durante el estudio.			

Tesis doctoral

IAJ			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	4.710.000	4.680.000	4.730.000
HEMOGLOBINA	12,5	12,2	12,8
HEMATOCRITO	38,8	36,1	36,4
VCM	82,4	77	77
LEUCOCITOS	5.310	5.900	7.030
NEUTROFILOS	2.880	3.520	4.290
LINFOCITOS	1.860	1.800	2.050
PLAQUETAS	251.000	304.000	294.000
GLUCOSA	115	-	-
UREA	30	-	-
A.URICO	4,2	-	-
COLESTEROL	176	-	-
TRIGLICERIDOS	-	-	-
PROT.TOTALES	7,3	-	-
ALBUMINA	4,5	-	-
GOT	21	-	-
GPT	13	-	-
FA	96	-	-
LDH	292	-	-
CALCIO	10,8	-	-
FOSFORO	2,8	-	-
COMENTARIO: Desde el inicio de la toma hasta el final refiere haber experimentado somnolencia y levantarse más descansada.			

Material y métodos

JAM			
EXTRACCION	1 ^a	2 ^a	3 ^a
HEMATIES	4.550.000	-	4.290.000
HEMOGLOBINA	12,7	-	11,9
HEMATOCRITO	37,6	-	35,9
VCM	82,6	-	83,7
LEUCOCITOS	4.870	-	5.000
NEUTROFILOS	2.530	-	2.130
LINFOCITOS	1.740	-	2.050
PLAQUETAS	215.000	-	211.000
GLUCOSA	94	-	65
UREA	32	-	64
A.URICO	3,5	-	3,25
COLESTEROL	227	-	191
TRIGLICERIDOS	-	-	77
PROT.TOTALES	7,1	-	6,72
ALBUMINA	4,1	-	4,3
GOT	19	-	28
GPT	29	-	35
FA	141	-	133
LDH	348	-	578
CALCIO	9,9	-	9,02
FOSFORO	2,8	-	2,9
COMENTARIO: Sin incidencias de interés durante el estudio.			

Tesis doctoral

EPG	1ª	2ª	3ª
EXTRACCION			
HEMATIES	5.210.000	5.510.000	5.340.000
HEMOGLOBINA	14,4	15,4	15,1
HEMATOCRITO	44	45,1	42,6
VCM	84,5	81,9	79,8
LEUCOCITOS	6.340	6.110	5.810
NEUTROFILOS	3.540	3.750	3.070
LINFOCITOS	2.060	1.950	2.060
PLAQUETAS	229.000	251.000	255.000
GLUCOSA	92	97	105
UREA	37	27	24
A.URICO	6,76	7,5	7,62
COLESTEROL	203	204	209
TRIGLICERIDOS	73	56	73
PROT.TOTALES	7,25	7,5	7,13
ALBUMINA	4,61	4,4	4,63
GOT	14	16	14
GPT	19	17	21
FA	132	143	144
LDH	278	246	294
CALCIO	9,34	9,8	9,28
FOSFORO	4,18	3,1	3,5
COMENTARIO: Sin incidencias recodidas durante el estudio.			

Material y métodos

ITC			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	4.410.000	4.390.000	4.500.000
HEMOGLOBINA	13,9	14,1	14
HEMATOCRITO	40	41	38,4
VCM	90,7	93,4	85,4
LEUCOCITOS	4.100	4.070	3.360
NEUTROFILOS	1.930	2.050	1.750
LINFOCITOS	1.780	1.480	1.210
PLAQUETAS	185.000	183.000	180.000
GLUCOSA	100	89	91
UREA	38	26	32
A.URICO	3,85	3,54	3,89
COLESTEROL	147	152	151
TRIGLICERIDOS	72	82	72
PROT.TOTALES	6,35	6,51	6,6
ALBUMINA	4,38	-	4,86
GOT	15	15	15
GPT	11	12	11
FA	113	131	119
LDH	273	240	285
CALCIO	9,06	9,14	9,39
FOSFORO	3,83	3,39	3,46
COMENTARIO: Sin incidencias de interés durante el estudio.			

Tesis doctoral

DRC			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	-	4.070.000	4.300.000
HEMOGLOBINA	-	12,8	13,3
HEMATOCRITO	-	37,6	39,1
VCM	-	92,5	90,9
LEUCOCITOS	-	4.320	3.240
NEUTROFILOS	-	1.900	1.410
LINFOCITOS	-	1.750	1.430
PLAQUETAS	-	263.000	242.000
GLUCOSA	-	80	90
UREA	22	38	31
A.URICO	-	3,8	3,59
COLESTEROL	185	190	188
TRIGLICERIDOS	-	56	42
PROT.TOTALES	7	7	7,01
ALBUMINA	-	4,6	4,6
GOT	23	21	17
GPT	13	16	9
FA	-	113	107
LDH	-	287	281
CALCIO	10,5	9,5	9,4
FOSFORO	-	3,8	3,43
COMENTARIO: Sin incidencias durante la toma.			

Material y métodos

FPP	1ª	2ª	3ª
EXTRACCION			
HEMATIES	5.200.000	-	4.950.000
HEMOGLOBINA	15,4	-	15,1
HEMATOCRITO	43,7	-	41
VCM	-	-	82,8
LEUCOCITOS	6.810	-	7.270
NEUTROFILOS	2.990	-	3.990
LINFOCITOS	2.420	-	2.220
PLAQUETAS	246.000	-	234.000
GLUCOSA	-	93	81
UREA	30	29	37
A.URICO	-	6	5,57
COLESTEROL	194	177	188
TRIGLICERIDOS	-	148	148
PROT.TOTALES	7,4	-	7,26
ALBUMINA	-	-	4,75
GOT	24	25	32
GPT	16	25	22
FA	-	-	13
LDH	-	-	605
CALCIO	10,3	-	9,28
FOSFORO	-	-	2,7
COMENTARIO: Sin incidencias de interés durante el estudio.			

Tesis doctoral

RJR			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	4.760.000	4.310.000	4.400.000
HEMOGLOBINA	15,1	14,4	14,3
HEMATOCRITO	44,7	40,4	40,7
VCM	-	93,7	92,5
LEUCOCITOS	5.030	5.220	6.600
NEUTROFILOS	2.430	2.480	3.840
LINFOCITOS	2.170	2.230	1.760
PLAQUETAS	309.000	279.000	292.000
GLUCOSA	-	91	89
UREA	28	26	22
A.URICO	-	5	5,15
COLESTEROL	185	174	209
TRIGLICERIDOS	-	76	91
PROT.TOTALES	6,9	6,88	7,11
ALBUMINA	-	4,65	4,89
GOT	23	27	16
GPT	13	17	13
FA	-	141	184
LDH	-	463	240
CALCIO	9,9	9,16	9,4
FOSFORO	-	2,33	2,97
COMENTARIO: Sin incidencias de interés durante el estudio.			

Material y métodos

MGRR	1ª	2ª	3ª
EXTRACCION			
HEMATIES	4.020.000	4.370.000	3.480.000
HEMOGLOBINA	12,4	13,6	11,4
HEMATOCRITO	37,4	39,9	30,8
VCM	92,8	91,3	88,5
LEUCOCITOS	4.540	4.410	3.570
NEUTROFILOS	1.940	2.280	1.440
LINFOCITOS	1.800	1.290	1.530
PLAQUETAS	263.000	276.000	241.000
GLUCOSA	81	73	73
UREA	36	33	28
A.URICO	2,72	3,3	2,9
COLESTEROL	175	258	176
TRIGLICERIDOS	77	124	70
PROT.TOTALES	6,87	8,2	6,31
ALBUMINA	4,53	5,1	4,03
GOT	18	22	14
GPT	9	17	5
FA	82	94	85
LDH	222	260	228
CALCIO	9,02	10,2	8,53
FOSFORO	5,04	3,5	3,56
<p>COMENTARIO: Refiere desde el inicio del estudio dormir bien, aunque se despierta varias veces en la noche, también refiere pesadez en las piernas. Las molestias premenstruales que padece habitualmente persisten.</p>			

Tesis doctoral

RMH	1 ^a	2 ^a	3 ^a
EXTRACCION			
HEMATIES	4.680.000	4.860.000	4.580.000
HEMOGLOBINA	14,2	15,2	14,4
HEMATOCRITO	43,6	44,4	41,1
VCM	93,2	91,5	89,7
LEUCOCITOS	7.280	6.500	6.700
NEUTROFILOS	3.790	3.490	3.260
LINFOCITOS	2.450	2.160	2.330
PLAQUETAS	184.000	178.000	107.000
GLUCOSA	105	93	99
UREA	56	49	34
A.URICO	5,5	5,3	4,97
COLESTEROL	215	216	175
TRIGLICERIDOS	194	96	216
PROT.TOTALES	6,88	7,6	6,24
ALBUMINA	4,58	4,9	4,08
GOT	31	24	15
GPT	51	27	29
FA	140	166	156
LDH	352	329	267
CALCIO	8,98	10,3	8,52
FOSFORO	3,66	3,2	2,86
COMENTARIO: En general refiere despertarse más descansado , esporáicamente presenta alguna cefalea aislada y ha cursado con algún catarro.			

Material y métodos

FCM			
EXTRACCION	1ª	2ª	3ª
HEMATIES	4.840.000	4.980.000	4.930.000
HEMOGLOBINA	14,9	15,1	15,1
HEMATOCRITO	43	44,5	40,7
VCM	88,8	89,4	82,6
LEUCOCITOS	4.590	5.470	5.120
NEUTROFILOS	2.430	3.150	2.760
LINFOCITOS	1.630	1.660	1.700
PLAQUETAS	188.000	202.000	222.000
GLUCOSA	116	108	118
UREA	38	41	37
A.URICO	5,8	6,2	5,64
COLESTEROL	197	200	194
TRIGLICERIDOS	-	94	230
PROT.TOTALES	7	7,1	7,35
ALBUMINA	4,5	-	4,86
GOT	21	19	25
GPT	23	18	31
FA	93	87	114
LDH	304	370	337
CALCIO	9,3	9,4	9,56
FOSFORO	2,7	3,5	3,13
COMENTARIO: En general refiere despertar antes de lo habitual y bien.			

Tesis doctoral

AEL	1 ^a	2 ^a	3 ^a
EXTRACCION			
HEMATIES	5.480.000		5.360.000
HEMOGLOBINA	15,8		15,6
HEMATOCRITO	44,8		43,7
VCM	81,8		81,8
LEUCOCITOS	5.910		6.880
NEUTROFILOS	3.380		3.210
LINFOCITOS	1.700		3.020
PLAQUETAS	244.000		233.000
GLUCOSA	109		37
UREA	38		35
A.URICO	6,7		5,8
COLESTEROL	150		186
TRIGLICERIDOS	-		-
PROT.TOTALES	7,6		7,9
ALBUMINA	4,5		4,9
GOT	26		35
GPT	36		66
FA	134		150
LDH	288		328
CALCIO	10,2		10
FOSFORO	2,8		3,2
COMENTARIO: Sin incidencias en el estudio.			

Material y métodos

ELH	1 ^a	2 ^a	3 ^a
EXTRACCION			
HEMATIES	4.390.000		4.600.000
HEMOGLOBINA	12,8		12,9
HEMATOCRITO	38,6		40,9
VCM	87,9		88,9
LEUCOCITOS	6.320		7.800
NEUTROFILOS	3.880		4.420
LINFOCITOS	1.440		2.380
PLAQUETAS	242.000		285.000
GLUCOSA	100		90
UREA	17		22
A.URICO	3,1		3,5
COLESTEROL	177		177
TRIGLICERIDOS	83		55
PROT.TOTALES	6,3		6,4
ALBUMINA	3,9		4
GOT	22		17
GPT	24		13
FA	132		126
LDH	373		403
CALCIO	9,7		9,2
FOSFORO	2,6		3
COMENTARIO: Sin incidencias de interés en el estudio.			

3.2.- MÉTODOS

1.- MÉTODO CLÍNICO.

La selección de los participantes del estudio se llevó a cabo mediante una pequeña anamnesis; en la que era recogido el nombre, la fecha, edad, sexo, peso, talla, día de la menstruación (en el caso de las mujeres).

Se hacía referencia a la presencia de antecedentes de interés de distinta naturaleza, pero sobre todo a la presencia de enfermedades endocrino-metabólicas y neurológicas en el individuo a estudiar así como en familiares cercanos.

Por otra parte considerábamos la ingesta de medicamentos a largo plazo, incluidos los anovulatorios. Se solicitaban del paciente la tensión arterial, la frecuencia cardiaca. Por último hacíamos referencia al sueño y los trastornos acompañantes.

Hoja de anamnesis

Nombre: _____ N° de caso: _____
Fecha 1ª extracción: __/__/__ Edad: ____ Sexo: ____ Día menstruación: _____
Fecha 2ª extracción: __/__/__ Talla: ____ Peso: ____ Día menstruación: _____
Teléfono: _____

Enfermedades anteriores:

- a) endocrino-metabólicas: _____
- b) Neurológicas: _____
- c) Otras: _____
- d) Tratamientos a largo plazo: (incluidos anovulatorios) _____
- e) Procesos morbosos en familiares: _____

Antes de la toma de melatonina:

Peso: ____; Tensión arterial: ____/____ Frecuencia cardiaca: ____ lpm
Sueño: Horas _____ ; Continuo: Si No ; Ensoñaciones: Si No

2.- MÉTODO ANALÍTICO

Se procedió a la extracción en ayunas de unos 8 c.c de sangre a las 9 a.m. Que fueron repartidos y procesados de la siguiente forma:

a) 3 c.c en un recipiente de hemograma y seguidamente se procedió a agitarlo para evitar su coagulación, fueron analizados mediante el analizador:

a.1.- Sysmex NE- 1500

b) 5cc fueron depositados en un recipiente de bioquímica, que contiene un activador de la coagulación no especificado y un gel que permite la separación de células del suero. Se procedió a su centrifugación durante 10' a 3.000 r.p.m. lo que permite obtener 2 c.c de suero.

Las determinaciones solicitadas fueron realizadas en un analizador de la casa Beckman denominado:

b.1.- Synchnon clinical systems x δ . Utilizando técnicas de electrodos específicos así como enzimáticas y colorimétricas.

3.- MÉTODO ESTADÍSTICO

a) ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

a.1.- Medidas de centralización:

Un promedio es un valor que es típico o representativo de un conjunto de datos. Se llaman medidas de centralización a aquellos valores que tienden a situarse en el centro del conjunto de datos ordenados respecto a su magnitud. Se pueden definir varios tipos de estas medidas:

Mediana, si los datos se disponen en orden creciente o decreciente, la mediana correspondería al valor central. Presenta algunas desventajas respecto a la media:

- No tiene en cuenta la magnitud exacta de la mayoría de las observaciones, por lo que supone una pérdida de información.
- Si se unen dos grupos de observaciones, la mediana del grupo resultante, no puede expresarse a partir de las medianas de los grupos componentes, situación que sí es válida para la media.
- Es bastante menos manejable que la media para el tratamiento matemático y se la utiliza en tratamientos no paramétricos fundamentalmente.

Moda: se define como el valor de la variable en que la curva de frecuencia alcanza el máximo.

En nuestro estudio hemos considerado la media aritmética muestral como a continuación detallamos:

Media aritmética: La media aritmética \bar{x} , de un conjunto de n números : x_1, x_2, \dots, x_n , que se presentan con frecuencias absolutas f_1, f_2, \dots, f_n , respectivamente es:

$$\bar{x} = \frac{\sum f_i x_i}{\sum f_i} = \frac{f_1 x_1 + f_2 x_2 + \dots + f_n x_n}{f_1 + f_2 + \dots + f_n} = \frac{\sum f_i x_i}{N}$$

a.2.- Medidas de dispersión:

A veces, no basta con conocer los valores centrales, siendo preciso determinar en que

medida los datos numéricos están agrupados o no alrededor de la media. Al grado en que los datos numéricos tienden a extenderse alrededor de un valor medio se le denomina *variación o dispersión de los datos*. En esta experiencia se utilizaron las siguientes medidas de dispersión o variación.

Rango, recorrido o amplitud. Definido como la diferencia entre el mayor y el menor representante de una distribución.

$$A = x_{(n)} - x_{(1)}$$

Desviación típica (DS), de todas las medidas de dispersión, es el estadígrafo que más se utiliza en la práctica. Se denomina también como desviación estándar o desviación cuadrática de la media. Se define como la raíz cuadrada de la media aritmética de los cuadrados de las desviaciones respecto de la media.

Es decir:

$$s = \sqrt{\frac{\sum f_i(x_i - \bar{x})^2}{N}} = \sqrt{\frac{\sum f_i x_i^2}{N} - \bar{x}^2}$$

Varianza: estadígrafo de gran interés en esta experiencia. Se define como el cuadrado de la desviación estándar.

Es decir:

$$s^2 = \frac{\sum f_i(x_i - \bar{x})^2}{N}$$

Rango intercuartílico: con fines fundamentalmente descriptivos, se define el rango intercuartílico como la diferencia entre los cuartiles 3º y 1º, es decir $c_3 - c_1$.

Error estándar de la media: El error típico de la media, es un estadígrafo que viene expresado por el cociente entre la desviación típica y la raíz cuadrada del número de individuos que componen la muestra. En términos conceptuales, el error típico de la media indica fiabilidad de la media.

a.3.- Medidas de forma:

Además de las medidas de centralización y de dispersión, conviene al estudiar una distribución conocer su forma mediante un índice lo más simplificado posible.

Momentos respecto al origen, respecto a la media y relación entre ellos.

1) Llamaremos momento de orden r respecto al origen y representamos por α_r , a la siguiente expresión:

$$\alpha_r = \frac{\sum f_i x_i^r}{N}$$

2) Llamaremos momento de orden r respecto a la media y representaremos por m_r , a la siguiente expresión:

$$m_r = \frac{\sum f_i (x_i - \bar{x})^r}{N}$$

Sesgo, asimetría y curtosis: Se denomina sesgo a la mayor o menor asimetría o simetría de una distribución, es decir, a un desplazamiento en la curva de distribución en un sentido positivo o negativo. Mientras con el término curtosis nos estamos refiriendo al perfil de la curva en relación al eje de coordenadas. Generalmente se compara el mayor o el menor apuntamiento de una distribución con la curtosis de la distribución normal. Por lo que viene expresado como:

$$\gamma_2 = \frac{m_4}{s^4} - 3$$

De esta forma el coeficiente de curtosis es nulo para una distribución normal. Si es negativo se trata de una distribución menos apuntada que la normal y recibe el nombre de **planicúrtica**. Si es positivo se trata de una distribución más apuntada de la normal y recibe el

nombrada de **leptocúrtica**. A las funciones con coeficientes de curtosis nulo se les denomina **mesocúrticas**.

b) TEST DE COMPARACIÓN DE DOS MEDIAS

Aceptada la hipótesis de normalidad, empleamos test paramétricos para la comparación de dos medias a partir de dos tipos de muestreo diferentes:

b.1) Muestras Independientes

Dadas dos muestras de tamaño n_1 y n_2 , con \bar{x}_1 y \bar{x}_2 de medias muestrales; al tratarse de muestras independientes la variable $\bar{x}_1 - \bar{x}_2$ tendría por media la diferencia de las medias y por varianza la suma de varianzas. Por tanto, se cumpliría que:

$$\bar{X}_1 - \bar{X}_2 \rightarrow N \left(\mu_1 - \mu_2; \sqrt{\frac{C_1^2}{n_1} + \frac{C_2^2}{n_2}} \right)$$

En consecuencia, puede resumirse la regla del test de la siguiente forma:

$$t_{\text{exp}} = \frac{|\bar{X}_1 - \bar{X}_2|}{\sqrt{\frac{C_1^2}{n_1} + \frac{C_2^2}{n_2} - 2}}$$

Comparada con una t_{α} en la distribución t de Student. Si la t_{exp} es menor o igual que t_{α} se acepta la hipótesis nula (las medias son iguales); si t_{exp} es mayor que t_{α} se acepta la hipótesis alternativa (las medias son distintas), con un error α .

b.2) Muestras apareadas

Cuando las variables son dependientes como ocurre en el caso de muestras apareadas,

consideraremos la variable $d = \bar{x}_1 - \bar{x}_2$ (diferencias entre cada par de valores apareados de las dos muestras). Con ello, la hipótesis $H_0 \equiv \mu_1 = \mu_2$ sólo se cumplirá si $\mu_d = 0$. En consecuencia la comparación de dos medias se convierte en un test de hipótesis para una media. De esta forma podemos calcular la siguiente expresión:

$$t_{\text{exp}} = \frac{|\bar{d}|}{\frac{s_d}{\sqrt{n}}}$$

Comparada con una $t\alpha$ en la distribución t de Student con n-1 grados de libertad. La regla de decisión es igual que en el apartado anterior.

c) ANÁLISIS DE LA VARIANZA

c.1) Análisis de la varianza de una vía (ANOVA 1)

Dadas r muestras aleatorias e independientes, de tamaños cualesquiera, obtenidos de r poblaciones normales, de media $\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_r$ y varianzas S^2 iguales. Donde n_i, \bar{x}_i y s_i^2 son los tamaños, medias y varianzas muestrales respectivamente. Tras análisis de los datos y comparación de la homogeneidad de las varianzas mediante las varianzas muestrales:

$$S^2 = \frac{1}{n-1} \left[\sum x^2 - \frac{x^2}{n} \right]$$

En el caso de que las varianzas sean heterogéneas, se consigue su homogeneidad realizando una transformación logarítmica de los datos. Notemos por S.C. la suma de cuadrados, M.C. medias cuadradas, refiriéndose a las estimadas de la varianza obtenidas por división de cada S.C. por sus correspondientes grados de libertad, donde:

$$\text{S.C.E.} = \sum (F_i^2 / n_i) - R \quad (\text{suma de cuadrados entre})$$

$$\text{S.C.D.} = \text{S.C.T.} - \text{S.C.E.} \quad (\text{suma de cuadrados dentro})$$

$$\text{S.C.T.} = \sum x^2 - R \quad (\text{suma de cuadrados total})$$

$$S_e^2 = \frac{\text{SCE}}{r-1}$$

$$S_D^2 = \frac{\text{SCD}}{n-r}$$

El test se resuelve de la siguiente forma:

consideraremos la variable $d = \bar{x}_1 - \bar{x}_2$ (diferencias entre cada par de valores apareados de las dos muestras). Con ello, la hipótesis $H_0 \equiv \mu_1 = \mu_2$ sólo se cumplirá si $\mu_d = 0$. En consecuencia la comparación de dos medias se convierte en un test de hipótesis para una media. De esta forma podemos calcular la siguiente expresión:

$$t_{\text{exp}} = \frac{|\bar{d}|}{\frac{s_d}{\sqrt{n}}}$$

Comparada con una t_{α} en la distribución t de Student con n-1 grados de libertad. La regla de decisión es igual que en el apartado anterior.

c) ANÁLISIS DE LA VARIANZA

c.1) Análisis de la varianza de una vía (ANOVA I)

Dadas r muestras aleatorias e independientes, de tamaños cualesquiera, obtenidos de r poblaciones normales, de media $\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_r$ y varianzas S^2 iguales. Donde n_i, \bar{x}_i y s_i^2 son los tamaños, medias y varianzas muestrales respectivamente. Tras análisis de los datos y comparación de la homogeneidad de las varianzas mediante las varianzas muestrales:

$$S^2 = \frac{1}{n-1} \left[\sum x^2 - \frac{x^2}{n} \right]$$

En el caso de que las varianzas sean heterogéneas, se consigue su homogeneidad realizando una transformación logarítmica de los datos. Notemos por S.C. la suma de cuadrados, M.C.medias cuadradas, refiriéndose a las estimadas de la varianza obtenidas por división de cada S.C. por sus correspondientes grados de libertad, donde:

$$S.C.E. = \sum (F_i^2 / n_i) - R \quad (\text{suma de cuadrados entre})$$

$$S.C.D. = S.C.T. - S.C.E. \quad (\text{suma de cuadrados dentro})$$

$$S.C.T. = \sum x^2 - R \quad (\text{suma de cuadrados total})$$

$$S_e^2 = \frac{SCE}{r-1}$$

$$S_D^2 = \frac{SCD}{n-r}$$

El test se resuelve de la siguiente forma:

$$F_{exp} = \frac{S_E^2}{S_D^2}$$

En donde x_2 , es la suma de los cuadrados de todas las observaciones.

$$F_{\alpha} = (r-1; N-r)$$

La conclusión del test será:

Si

$$F_{exp} < F_{\alpha}$$

(r-1; N-r), se acepta H_0 .

Si

$$F_{exp} > F_{\alpha}$$

(r-1; N-r), se rechaza H_0 .

c.2) Test de comparación de varias varianzas (Test de Barlett)

($H_0 = \sigma_1^2 = \dots = \sigma_k^2$).

Dadas k varianzas estimadas s_1^2, \dots, s_k^2 obtenidas de muestras de k poblaciones normales e independientes, basadas en f_1, \dots, f_k grados de libertad (G.L.) y si la mayoría de los f son mayores de 5, se contrasta según las siguientes posibilidades :

c.2.1) Grados de libertad diferentes: Se comparará:

$$X_{exp}^2 = \frac{1}{C} ((\sum f_i) \ln s^2 - \sum f_i \ln s_i^2)$$

frente a una χ^2 teórica, con $(k - 1)$ G.L. en la distribución "F de Snedecor" (2). Teniendo en cuenta en la expresión anterior que:

$$s^2 = \frac{\sum f_i s_i^2}{\sum f_i}$$

$$C = 1 + \frac{1}{3(r-1)} \sum \frac{1}{f_i - \frac{1}{\sum f_i}}$$

c.2.2) Grados de libertad iguales: Cuando todos los f_i sean iguales, digamos a f , la expresión se simplifica siendo entonces:

$$\chi_{\text{exp}} = \frac{1}{C} (r \ln s^2 - \sum \ln s_i^2)$$

Frente a una c_2 teórica, con $(k-1)$ grados de libertad, en donde:

$$s^2 = \frac{\sum s_i^2}{r}$$

$$C = 1 + \frac{r+1}{3rf}$$

d) ANÁLISIS DE LA VARIANZA DE DOS VIAS NO BALANCEADAS

Por diversas razones, el número de observaciones por casilla (subclases) de una clasificación múltiple puede ser desigual. Como sucede en el modelo experimental diseñado en

esta experiencia, en el que la muestra se ha clasificado en base a dos factores de interés (GRUPOS) y (TIEMPO) no ejerciendo ningún tipo de control sobre la manera en que se distribuyen los números.

Procedimientos para el análisis

Para el análisis de la tabla de dos vías comentada, con unos determinados efectos de filas y columnas, se procede de la siguiente manera:

1.- Test de interacción: Se hace normalmente para poder contrastar un modelo aditivo de las muestras de casillas, esto es:

$$\bar{X}_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \epsilon_{ij}$$

donde : \bar{x}_{ij} es la media de las observaciones en la fila i y en la columna j.

Puesto que diferencia $\bar{x}_{ij} - \bar{x}_{ij}$ de las medidas de las casillas proveniente de los valores del modelo aditivo anteriormente señalado, representa las interacciones fila X columna, se realiza un test (F) de la razón:

$$\sum \sum (\bar{X}_{ij} - \bar{X}_{ij})^2 / [(I - 1)(J - 1) s^2]$$

Donde (s^2) es la varianza entre casillas.

Desafortunadamente, con n_{ij} distintos el contraste del modelo aditivo requiere despejar de una serie de ecuaciones lineales, similares a aquellas necesarias para el contraste de una regresión múltiple.

Cuando las interacciones son importantes, unos test muy elementales, pueden señalar la presencia de interacciones, sin necesidad de contrastar el modelo aditivo.

2.- Interacciones significativas: Si las interacciones son significativas, el estudio por separado de los efectos fila en cada columna y viceversa; con vistas a comprender la naturaleza de las observaciones y obtener un resumen de los resultados. El efecto global para filas y columnas, se indica en la expresión:

$$\bar{X}_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \bar{\epsilon}_{ij}$$

Es frecuentemente de escaso interés, dado que el efecto de cada factor depende del nivel del otro.

3.- Interacción no significativa: Si la interacción aparece como no significativa, la suma de resultados se escribe según el menor de los cuadrados estimados a_i , b_j de los efectos de fila y columna en el modelo aditivo.

4.- Análisis de las medias de casillas no balanceadas: En este método, las medidas de las casillas \bar{x}_{ij} son tratadas como si estuvieran todas ellas realizadas con el mismo número de observaciones. La experiencia sugiere que si la razón entre la mayor y la menor es menor que (318), esta aproximación es adecuada para hacer un test (F) de interacciones y para analizar comparaciones entre medias de filas y columnas cuando las interacciones son no significativas.

Usando el modelo aditivo, con unos efectos fijos de filas y columnas:

$$\bar{X}_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \bar{\epsilon}_{ij}$$

donde: $\bar{\epsilon}_{ij}$ es la media de las n desviaciones al azar. Por lo tanto si σ^2 es la varianza para cada observación la varianza de \bar{x}_{ij} es $\bar{\epsilon} \sigma^2 / n_{ij}$. Con I filas y J columnas, el total de la varianza de las IJ medias de las casillas será:

$$(\sigma^2 / IJ) (1/n_{11} + 1/n_{12} + \dots + 1/n_{IJ}) = \sigma^2/n_h$$

donde : n_h = media armónica de los n_{ij} .

En el análisis no balanceado, el estimador de la varianza es:

$$s^2 = \frac{\sum \sum \sum (X_{ijk} - \bar{X}_{ij})^2}{\sum \sum (n_{ij} - 1)}$$

Cuando examinamos los efectos principales, observamos cada media de fila como poseedora de un error estándar $\pm s/\sqrt{(bn_h)}$ y cada media de columna con un error $\pm s/\sqrt{(an_h)}$.

5.- Diseño con tamaños proporcionales: A veces las n_{ij} parecen ser aproximadamente

proporcionales en su total de filas y columnas; esto es; $n_{ij} = n_i \cdot n_j / n$. En este caso, una buena aproximación para el análisis del menor de los cuadrados se obtiene usando el número actual de medidas de casilla, \bar{x}_{ij} , pero reemplazando el n_{ij} por el número proporcional $n_{ij} = n_i \cdot n_j / n$.

6.- Cálculo del estimador de varianza en el modelo aditivo: Si las observaciones individuales en una tabla de dos vías son independientes con una varianza residual (σ^2), el modelo aditivo para el cálculo de medias por casilla es:

$$\bar{X}_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \varepsilon_{ij}$$

Con una varianza σ^2 / n_{ij} .

El análisis encuentra una estimación m , a , y b que minimiza la suma balanceada de los restantes cuadrados.

$$\sum \sum (\bar{X}_{ij} - m - a_i - b_j)^2$$

Este análisis también provee un test (F) de las interacciones.

Como se indicó previamente, el parámetro (a) se necesita únicamente para mostrar hasta que punto la media de la fila i difiere de la global, y de modo similar para b con respecto a las columnas. Por tanto, con I filas y J columnas, hay $I + J - 1$ parámetros a estimar. Un método para el cálculo manual de este modelo fue aportado por vez primera por YATES en 1934. Sin embargo el cálculo manual resulta muy tedioso cuanto tanto I como J exceden de tres, por lo que es deseable el uso de un programa de ordenador que aporte el rendimiento preciso.

e) RECTA DE REGRESIÓN Y COEFICIENTE DE CORRELACIÓN.

Partiendo de n pares de valores cuantitativos $(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_n, y_n)$ pertenecientes a una muestra de n individuos, en los cuales (x_i) corresponden a una variable e (y_i) a otra, se puede obtener una nube de puntos sencillamente representando en un sistema de ordenadas, los valores correspondientes de cada una de las variables que se considere. Concuera la ecuación de la recta de regresión de y sobre x :

$$y - \bar{y} = \frac{s_{xy}}{s_x^2} (x - \bar{x})$$

en la que s_x^2 es la varianza de los valores muestrales x_1, x_2, \dots, x_n y s_{xy} la covarianza, que se obtiene según el cálculo siguiente:

$$s_{xy} = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{n}$$

con una pendiente igual a:

$$\frac{s_{xy}}{s_x^2}$$

y un valor correspondiente a la ordenada en el origen, que se obtendrá adjudicando a x el valor cero, quedando la recta:

$$y = \frac{s_{xy}}{s_x^2} x$$

Para medir el grado de relación entre las variables se utiliza el coeficiente de correlación de *Pearson*, que corresponde a la siguiente expresión:

$$r = \frac{s_{xy}}{s_x s_y}$$

Mediante este coeficiente de correlación se establece el grado de relación entre pares de variables, aunque este coeficiente también está sujeto a modificaciones propias del azar y no necesariamente a la variación conjunta de ambas variables, de todas formas es el término habitualmente utilizado en los estudios de correlación. Una vez que se ha concluido que existen relaciones entre dos variables, interesa conocer la intensidad o el grado de dicha relación, la primera medida podría ser precisamente el valor de "r", pero por desgracia este valor no aumenta proporcionalmente a la disminución en el error de predicción. En términos de significación estadística se incluye el valor de "p" para esta consideración.

Para conocer la dependencia / independencia de las variables a partir del coeficiente de correlación "r" se parte de un test de hipótesis en el que :

$$H_0 \equiv r = 0 (\text{independientes})$$

$$H_1 \equiv r \neq 0 (\text{dependientes})$$

Obteniéndose una :

$$t_{\text{exp}} = \sqrt{\frac{(n-2)r^2}{1-r^2}}$$

donde n es el número de parejas y r la correlación muestral, que se contrastará con una t_{α} teórica con $(n-2)$ grados de libertad. De manera si:

$$t_{\text{exp}} > t_{\alpha}; r \neq 0$$

las variables x e y son dependientes con un error α .

El cuadrado del coeficiente de correlación "r", denominado coeficiente de determinación, sí aumenta conforme disminuye el error de predicción. Este coeficiente expresa el tanto por uno de la variabilidad de una variable explicada por la otra.

Con todo se estima la recta por el método de mínimos cuadrados, aplicado este criterio nos permite determinar aquella recta que hace mínima a la suma de los cuadrados de las distancias verticales de cada punto real al que le correspondería mediante la recta. Se obtendrían los coeficientes de la recta de regresión mínimo cuadrática según los siguientes cálculos:

$$b = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum (x_i - \bar{x})^2} = \frac{(xy)}{(xx)}$$

$$a = \bar{y} - b\bar{x}$$

por lo que la recta de regresión obtenida de los datos es:

$$y = a + bx$$

f) CONTRASTE DE DIFERENCIA DE COEFICIENTE DE CORRELACIÓN (TRANSFORMACIÓN Z DE FISHER).

Se pretende contrastar la hipótesis nula que consiste en afirmar que no existe diferencia alguna entre dos coeficientes de correlación $R_{1,2}$ y $R_{3,4}$ de las poblaciones N_A y N_B :

$$H_0 = R_{1,2} = R_{3,4}$$

El primer paso consiste en transformar cada coeficiente en el estadístico z de Fisher, para lo cual se sigue el procedimiento indicado por Kilpatrick y Buchanan, a partir de la expresión:

$$z = \frac{1}{2} [\ln(1+r) - \ln(1-r)]$$

Posteriormente se calculará el error típico de la diferencia de z, el cual será estimado mediante la siguiente expresión:

$$s_{d_z} = A(s_{z_1}^2 + s_{z_2}^2) = \sqrt{\frac{1}{\sqrt{N_A - 3}^2} + \frac{1}{\sqrt{N_B - 3}^2}}$$

Procediéndose finalmente a realizar el contraste de significación entre los dos valores de z el cual se obtendrá tras calcular :

$$z = \frac{z_1 - z_2}{s_{d_z}}$$

Si existe una diferencia significativa entre los dos estadísticos z_1 y z_2 se puede deducir que también la hay entre los dos coeficientes de correlación de las poblaciones.

g) AJUSTE DE CURVAS

La investigación médica frecuentemente se encuentra con la necesidad de conocer posibles relaciones entre dos o más variables, deseándose expresar esta relación mediante una

ecuación matemática que ligue dichas variables.

Para llegar a determinar una ecuación que relaciones las variables, un primer paso que es de utilidad consiste en coleccionar los datos que muestren los correspondientes valores de las variables consideradas $(X_1, X_2, \dots, X_n), (Y_1, Y_2, \dots, Y_n)$. Posteriormente se representan los puntos $(X_1, Y_1), (X_2, Y_2), \dots, (X_n, Y_n)$, en un sistema de coordenadas. El sistema de puntos resultantes se llama a veces "**diagrama de dispersión**". Con el diagrama de dispersión es posible frecuentemente representar una curva que se aproxime a los datos. Tal curva se llama CURVA DE APROXIMACIÓN.

El problema general de encontrar ecuaciones de curvas de aproximación que se ajusten al conjunto de datos es el buscar la curva de ajuste.

Para evitar el juicio individual en la construcción de rectas, parábolas u otras curvas de aproximación, en su ajuste a colecciones de datos es necesario obtener una definición de la mejor recta de ajuste, mejor parábola de ajuste, etc. Para lo cual consideran los puntos representativos de los datos por $(X_1, Y_1), (X_2, Y_2), \dots, (X_n, Y_n)$. Para un valor dado de X , por ejemplo X_1 , habrá una diferencia entre el valor Y_1 , y el correspondiente valor de la curva C . A esta diferencia se le llama D_1 , que se conoce a veces como desviación, error o residuo y puede ser positivo, negativo o cero. Análogamente para los valores X_2, \dots, X_n , se obtienen desviaciones D_2, \dots, D_n . Una medida de la bondad del ajuste de una determinada curva a los datos viene suministrada por la cantidad $D_1^2 + D_2^2 + \dots + D_n^2$. Si esta cantidad es pequeña, el ajuste es bueno; si es grande, el ajuste es malo, con lo que se podría definir mediante este procedimiento de los mínimos cuadrados que: "de todas las curvas de aproximación a una serie de datos puntuales, la curva tiene la propiedad de que: $D_1^2 + D_2^2 + \dots + D_n^2$, es mínimo se conoce como "la mejor curva de ajuste".

4- MÉTODO BIBLIOMÉTRICO

El objetivo central de este capítulo se concreta en la búsqueda, en las fuentes de documentación, de las referencias bibliográficas correspondientes al tema del trabajo.

El sistema utilizado pasa por la elaboración de las palabras clave del proyecto "**Glándula Pineal**", "**Melatonina**", "**Metabolitos del Triptófano**", "**Triptófano**", "**Indoleaminas**", "**Serotonina**", "**Administración de melatonina**", "**Efectos adversos tras administración de melatonina**", "**Alteración de los patrones de sueño**"...

De acuerdo con Blanchard, R. los pasos seguidos en la investigación documental fueron los siguientes:

- Determinación genérica del área a investigar: Se llevó a cabo una primera consulta a las enciclopedias, diccionarios, tratados, manuales y textos en la parte referente a las materias que en un principio motivaron el tema de la tesis.
- Inicio de la formación bibliográfica: El proceso de consulta se va completando con la toma de notas y referencias que finalmente constituirán la bibliografía de la tesis.
- Considerar la actualidad e interés del tema objeto de la investigación: Para lo cual se seleccionarán del material documental encontrado las líneas de los autores que más próximamente investigan, considerando el estado actual de la línea de investigación, el interés social y sus posibilidades de desarrollo.
- Superado el punto anterior, y en la nueva línea, establecimos unos objetivos concretos como hipótesis del trabajo que desarrollaríamos.
- Consulta de las fuentes documentales en relación a los objetivos concretos elegidos: Determinando las fuentes primarias en: literatura organizada (monografías y tratados), y no organizada (revistas, etc) en las que encontramos la información necesaria, para lo cual fue necesario revisar los siguientes repertorios médicos: **Index Medicus. - Current Content. - Excerpta Médica. - Índice Médico Español.**
- Posteriormente se consultaron los catálogos y ficheros de los Centros de Documentación existentes en Granada, utilizando para ello la lista formada previamente de los ficheros y palabras clave según se ha indicado. Realizando una investigación referente al material "no organizado", artículos de revista, conferencias, informes y boletines. Obteniéndose en conjunto con esta múltiple procedencia un total de 795 artículos originales, 14 números monográficos del "**European Pineal Study Group**" y 8 editoriales impresos en forma de libros.

Empleo de referencias bibliográficas.

Tras la reunión de Enero de 1978 el grupo de VANCOUVER (333) ha pasado a convertirse en el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Son ya más de 150 las revistas que han acordado que los trabajos se remitan con las normas según el estilo "Vancouver" que textualmente en el capítulo de Referencias Bibliográficas dice así: *"Las referencias se han de numerar siguiendo el orden en que son mencionadas por primera vez en el texto. Señalar las citas, en el texto, las Tablas y los pies de las Figuras, por medio de numeración árabe (entre paréntesis). Las referencias que son citadas sólo en las Tablas o en los pies de las Figuras se numerarán de acuerdo con el orden que es correspondiente al referido en el texto por primera vez a la Tabla o las Figuras"*. Utilizar el modo de citar en el que se basa la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos empleada el Index Medicus. Los títulos de las revistas han de abreviarse según el estilo empleado en el Index Medicus para lo cual se consultó el **"List of Journal Indexed"** que aparece cada año en el número de Enero en el Index Medicus. Asimismo el resto de las recomendaciones en la confección de tablas y ficheros fueron tomadas en consideración para la elaboración del proyecto de Tesis Doctoral, de los cuales queremos destacar el siguiente texto: *las "Figuras deberán ser de calidad profesional, tantos los dibujos como las reproducciones fotográficas, considerándose inaceptable marcarlas con letras hechas a mano o con máquina de escribir"*.

4.- RESULTADOS

4.- RESULTADOS

4.1.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Por su propia definición, la estadística se considera ligada a los métodos científicos en la toma, organización, recopilación, presentación y análisis de los datos, tanto para la deducción de conclusiones, como para tomar decisiones razonables de acuerdo con tales análisis. La parte de estos resultados que pretende sencillamente describir y analizar una serie de datos para sacar conclusiones o hacer inferencias sobre un grupo mayor se llama "estadística descriptiva o deductiva", considerada como aspecto básico para desarrollar posteriormente inferencias sobre los valores de las variables pertenecientes a la muestra y traspolarlas a la población.

a. **Medidas de tendencia central**

Un promedio es un valor que es típico o representativo de un conjunto de datos. Como tales valores tienden a situarse en el centro del conjunto de datos ordenados según su magnitud, los promedios se conocen también como *medidas de centralización*. Se pueden definir varios tipos de estas medidas.

La considerada en esta experiencia fue la **media aritmética** (muestral).

$$\bar{X} = \frac{\sum X_i}{n}$$

b. **Medidas de dispersión**

A veces, no basta con conocer los valores centrales, siendo preciso determinar en que medida los datos numéricos están agrupados o no alrededor de la media. Al grado en que los datos numéricos tienden a extenderse alrededor de un valor medio se le denomina *variación o dispersión de los datos*. En esta experiencia se emplearon las siguientes medidas de dispersión o variación.

b.1.- **Rango:**

Definido como la diferencia entre el mayor y el menor representante de una distribución.

b.2.- **Desviación típica:**

De todas las medidas de dispersión, es el estadígrafo que más se utiliza en la práctica; siendo necesaria su comprensión para la definición de otros muchos estadígrafos. Se define la desviación típica como la raíz cuadrada de la media aritmética de los cuadrados de las desviaciones respecto a la media. En nuestro proyecto se han utilizado la desviación típica muestral.

b.3.- Varianza:

Otro estadígrafo de gran empleo en el desarrollo de esta experiencia es la varianza, que se define como el cuadrado de la desviación típica. De su análisis en distintos modelos de diseño, fueron obtenidas importantes conclusiones.

$$s_x^2 = \frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n}$$

b.4.- Coeficiente de variación:

Estadígrafo empleado fundamentalmente para determinar fiabilidad de técnicas y homogenización de los datos seleccionados. Se expresa mediante un porcentaje (en consecuencia independiente de las unidades utilizadas). Se define por el cociente entre la desviación estándar y la media.

b.5.- Error estándar de la media:

El error típico de la media, es un estadígrafo que viene expresado por el cociente entre la desviación típica y la raíz cuadrada del número de individuos que componen la muestra. En términos conceptuales, el error típico de la media, es un estadígrafo que indica la fiabilidad del mismo. Cuando el error típico es pequeño respecto de las unidades de medida, el estadígrafo considerado presenta una variación menor de muestra a muestra, por tanto se puede tener más confianza en los resultados obtenidos.

b.6.- Índice de posición o percentil:

También empleamos índices de posición o percentiles al 95% así como al 25%, definiendo al percentil k como un valor numérico que deja por debajo de sí el k por 100 de las observaciones. Esta medida nos indica la posición dentro del grupo del objeto que tiene como puntuación dicho percentil. Sin embargo, ya no podemos decir que sea un índice de tendencia central. Un percentil, por su propia naturaleza, es una puntuación que puede estar situada tanto hacia el centro de las restantes puntuaciones de un grupo, como en uno cualquiera de los dos extremos.

$$P_k = l_i + \left(\frac{\frac{(k)(n)}{100} - n_b}{n_d} \right) I = l_s - \left(\frac{\frac{(100-k)(n)}{100} - n_s}{n_d} \right) I$$

c. **Medidas de forma**

c.1.- **Momentos:**

Los dos estadígrafos más importantes, anteriormente señalados (media y desviación típica) pertenecen a un grupo de estadígrafos que se denominan "momentos", en esta experiencia se consideraron los tres primeros momentos de la distribución:

$$m_1 = \frac{W_x}{N} = 0$$

$$m_2 = s^2$$

$$m_3 = \frac{W_x^3}{N}$$

c.2.- **Asimetría-Curtosis:**

En términos corrientes, este concepto hace referencia a un desplazamiento de la curva de distribución en un sentido positivo o negativo. Mientras que la curtosis va a definir el perfil de la curva en relación a un eje de coordenadas.

Resultados

En definitiva, presentaremos en este capítulo de resultados una descripción de los estadígrafos fundamentales en las tablas 4.1 a 4.22. En ellas, se pueden distinguir dos grandes bloques, en el de la izquierda se incluyen los datos pertenecientes al GRUPO control (individuos que toman placebo), mientras en el de la derecha, los datos corresponden a individuos que han ingerido 10 mg de N-acetil-5-metoxi-triptamina.

En cada uno de estos bloques, figuran tres columnas distintas correspondientes a la primera, segunda y tercera extracción respectivamente .

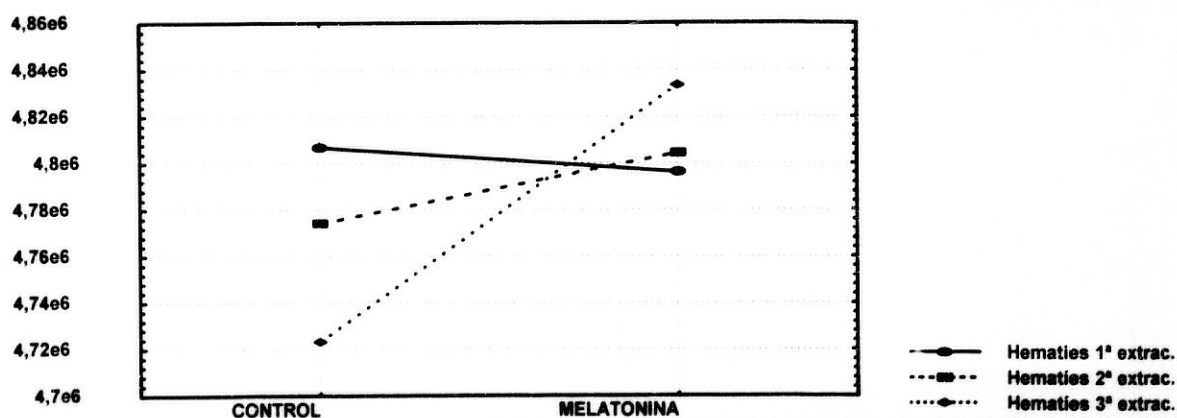
Por último y en la parte inferior de cada una de las tablas, representamos gráficamente la evolución de la cifra media de cada variable, tanto en el grupo control como en el grupo melatonina, a lo largo del tiempo que duró el estudio. Esta representación gráfica ya nos situa rápidamente y según consta en la escala de la izquierda en un perfil evolutivo y comparativo de interés.

Tabla 4.1
Estadística Descriptiva. Variable: HEMATIES

Estadígrafos	Grupo Control			Grupo Melatonina		
	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción
Nº Casos	30	26	25	32	25	29
Media	4807000,	4774231,	4723200,	4796250,	4804400,	4833448,
I.C-95,000%	4632255,	4594013,	4510329,	4603195,	4648174,	4655248,
I.C+95,000%	4981745,	4954449,	4936071,	4989305,	4960626,	5011648,
Suma	144210E3	12413E4	11808E4	15348E4	12011E4	14017E4
Mínimo	4010000,	4070000,	3480000,	3620000,	4240000,	3820000,
Máximo	5720000,	5670000,	5620000,	5680000,	5650000,	5900000,
Cuartil inf.	4480000,	4390000,	4440000,	4375000,	4550000,	4590000,
Cuartil sup.	5100000,	5080000,	5050000,	5220000,	4980000,	5120000,
Rango	1710000,	1600000,	2140000,	2060000,	1410000,	2080000,
Cuart. rango	620000,0	690000,0	610000,0	845000,0	430000,0	530000,0
Varianza	2190001E6	199081E6	265948E6	286720E6	143242E6	219473E6
D.S	467975,5	446185,4	515701,1	535463,3	378473,7	468479,9
E. Stándar	85440,24	87504,15	103140,2	94657,44	75694,74	86994,53
Asimetría	,32336	,235187	,030259	-,234266	,324614	-,07813
E.S asimetría	,426892	,455560	,463684	,414457	,463684	,433547
Curtois	-,73618	-,75494	,17087	-,76084	-,09956	,06691
E.S curtois	,832746	,886509	,901721	,809371	,901721	,845239

Fig.4.1

Evolución de la media de hematies a lo largo del tiempo en el grupo control respecto del grupo melatonina.



Resultados

Tabla 4.2
Estadística Descriptiva. Variable: HEMOGLOBINA

Estadígrafos	Grupo Control			Grupo Melatonina		
	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción
Nº Casos	30	26	25	32	25	29
Media	14,48	14,40	14,33	14,42	14,45	14,60
I.C-95,000%	13,93	13,84	13,67	13,83	13,92	14,09
I.C+95,000%	15,02	14,96	14,99	15,01	14,98	15,11
Suma	434,30	374,30	358,30	461,40	361,30	423,50
Mínimo	11,70	11,20	11,40	11,40	12,20	12,80
Máximo	17,20	16,50	17,70	17,70	17,30	18,20
Cuartil inf.	13,50	13,30	13,30	13,10	13,40	13,30
Cuartil sup.	15,70	15,40	15,30	15,75	15,20	15,20
Rango	5,50	5,30	6,30	6,30	5,10	5,40
Cuart. rango	2,20	2,10	2,00	2,65	1,80	1,90
Varianza	2,15	1,93	2,56	2,69	1,66	1,79
D.S	1,47	1,39	1,6	1,64	1,29	1,34
E. Stándar	,27	,27	,32	,29	,26	,25
Asimetría	,29626	-,274510	,309599	,224078	,532778	,55489
E.S asimetría	,426892	,455560	,463684	,414457	,463684	,433547
Curtosis	-,81348	-,53553	-,29336	-,64588	,02926	,24243
E.S curtosis	,832746	,886509	,901721	,809371	,901721	,845239

Fig.4.2

Evolución de la media de hemoglobina a lo largo del tiempo en el grupo control respecto del grupo melatonina.

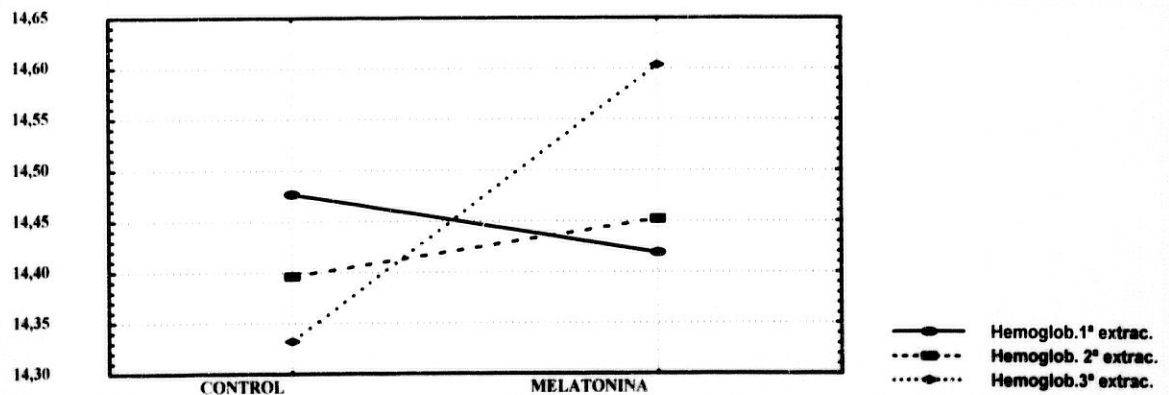
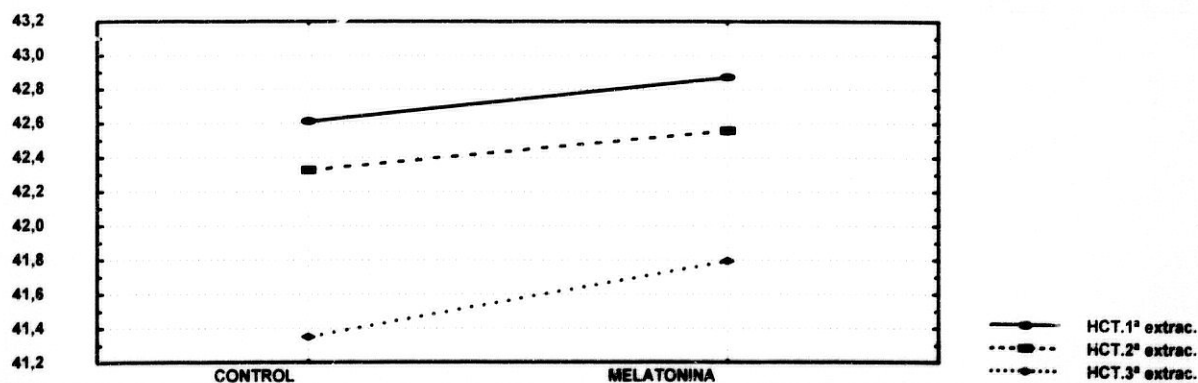


Tabla 4.3
Estadística Descriptiva. Variable: HEMATOCRITO

Estadígrafos	Grupo Control			Grupo Melatonina		
	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción
Nº Casos	30	26	25	32	25	29
Media	42,61	42,33	41,35	42,87	42,56	41,80
I.C-95,000%	41,14	40,76	39,43	41,35	41,26	40,67
I.C+95,000%	44,09	43,90	43,28	44,39	43,86	42,92
Suma	1278,40	1100,50	1033,80	1371,90	1064,00	1212,10
Mínimo	34,50	36,10	30,80	34,70	36,10	35,60
Máximo	49,70	48,60	50,10	50,60	50,30	47,20
Cuartil inf.	39,50	38,50	38,10	39,60	40,90	40,70
Cuartil sup.	44,80	44,60	43,30	46,05	44,50	43,40
Rango	15,20	12,50	19,30	15,90	14,20	11,60
Cuart. rango	5,30	6,10	5,20	6,45	3,60	2,70
Varianza	15,58	15,10	21,71	17,83	9,88	8,71
D.S	3,95	3,89	4,66	4,22	3,14	2,95
E. Stándar	,72	,76	,93	,75	,63	,55
Asimetría	,08466	,163617	,088448	-,078246	,380585	-,08036
E.S asimetría	,426892	,455560	,463684	,414457	,463684	,433547
Curtosis	-,68551	-,113835	-,01517	-,86378	,49576	-,18220
E.S curtosis	,832746	,886509	,901721	,809371	,901721	,845239

Fig.4.3

Evolución de la media del hematocrito a lo largo del tiempo en el grupo control respecto del grupo melatonina.



Resultados

Tabla 4.4
Estadística Descriptiva. Variable: LEUCOCITOS

Estadígrafos	Grupo Control			Grupo Melatonina		
	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción
Nº Casos	30	26	25	32	25	29
Media	6988,00	6930,77	6151,60	6529,38	6462,80	6483,76
I.C-95,000%	6008,19	5925,33	5285,00	5962,92	5773,25	5840,74
I.C+95,000%	7967,81	7936,20	7018,20	7095,83	7152,35	7126,78
Suma	209640,0	180200,0	153790,0	208940,0	161570,0	188129,0
Mínimo	4100,00	3120,00	3240,00	3740,00	4080,00	4000,00
Máximo	14710,00	13230,00	11600,00	10020,00	10710,00	10179,00
Cuartil inf.	4870,00	5120,00	4790,00	5305,00	5220,00	5100,00
Cuartil sup.	8330,00	7890,00	7230,00	7460,00	7340,00	7030,00
Rango	10610,00	10110,00	8360,00	6280,00	6630,00	6179,00
Cuart. rango	3460,00	2770,00	2440,00	2155,00	2120,00	1930,00
Varianza	6885217,	6196423,	4407564,	2468496,	2790588,	2857653,
D.S	2623,97	2489,26	2099,42	1571,14	1670,51	1690,46
E. Stándar	479,07	488,18	419,88	277,74	334,10	313,91
Asimetría	1,31521	,966718	1,034395	,568987	1,115277	,55976
E.S asimetría	,426892	,455560	,463684	,414457	,463684	,433547
Curtosis	1,84761	,65874	1,43939	-,12949	1,04837	-,25239
E.S curtosis	,832746	,886509	,901721	,809371	,901721	,845239

Fig.4.4

Evolución de la media de leucocitos a lo largo del tiempo en el grupo control respecto del grupo melatonina.

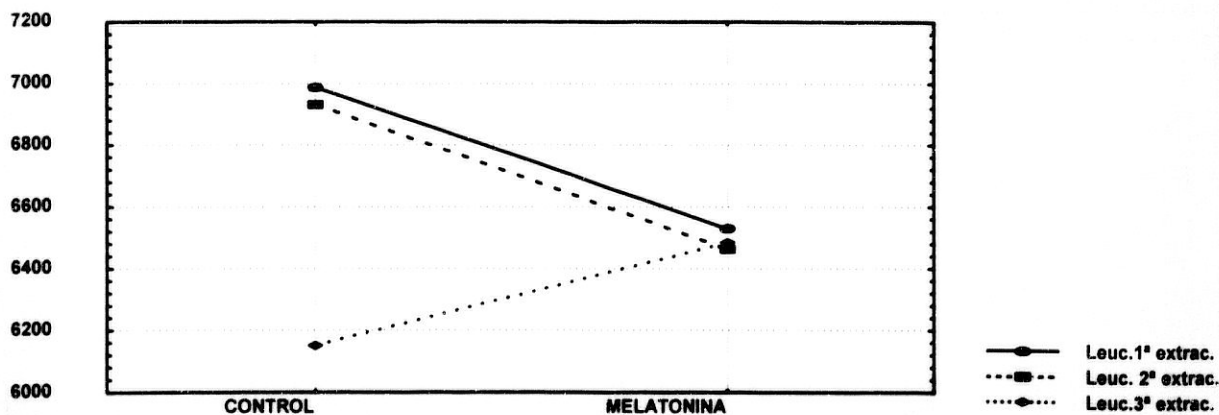
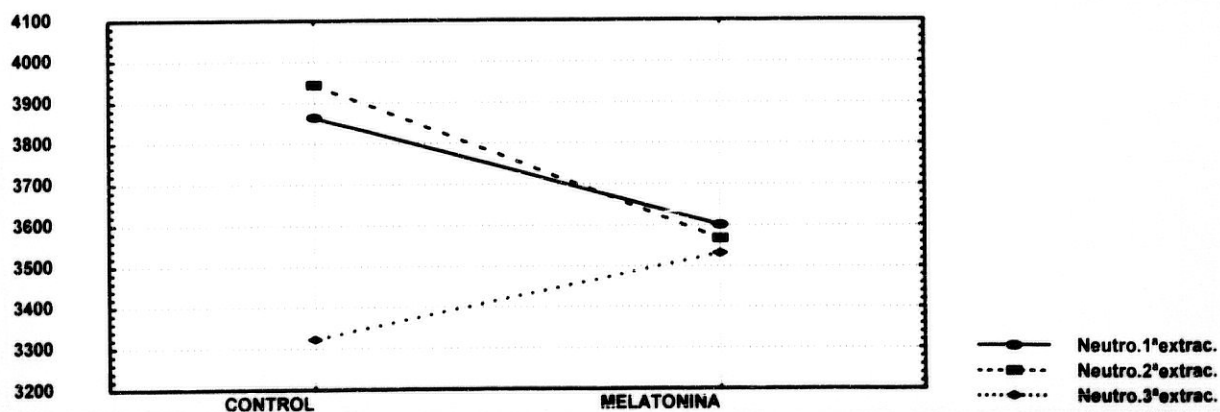


Tabla 4.5
Estadística Descriptiva. Variable: NEUTROFILOS

Estadígrafos	Grupo Control			Grupo Melatonina		
	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción
Nº Casos	30	26	25	32	25	29
Media	3863,33	3943,85	3322,40	3600,31	3567,60	3531,03
I.C.-95,000%	3107,23	3202,12	2678,64	3227,32	3098,81	3106,73
I.C.+95,000%	4619,43	4685,57	3966,16	3973,30	4036,39	3955,34
Suma	11590,0	102540,0	83060,00	115210,0	89190,00	102400,0
Mínimo	1930,00	1800,00	1410,00	1850,00	2050,00	1950,00
Máximo	10450,00	8550,00	7980,00	5890,00	6180,00	5930,00
Cuartil inf.	2370,00	2660,00	2160,00	2860,00	2920,00	2760,00
Cuartil sup.	4850,00	4990,00	3850,00	4435,00	4000,00	4220,00
Rango	8520,00	6750,00	6570,00	4040,00	4130,00	3980,00
Cuart. rango	2480,00	2330,00	1690,00	1575,00	1080,00	1460,00
Varianza	4100099,	3372257,	2432277,	1070255,	1289777,	1244288,
D.S	2024,87	1836,37	1559,58	1034,53	1135,68	1115,48
E. Stándar	369,69	360,14	311,92	182,88	227,14	207,14
Asimetría	1,60393	1,180903	1,468628	,279511	1,108415	,70738
E.S asimetría	,426892	,455560	,463684	,414457	,463684	,433547
Curtosis	2,74541	,27786	2,48597	-,56236	,51446	-,10844
E.S curtosis	,832746	,886509	,901721	,809371	,901721	,845239

Fig.4.5

Evolución de la media de neutrófilos a lo largo del tiempo en el grupo control respecto del grupo melatonina.



Resultados

Tabla 4.6
Estadística Descriptiva. Variable: LINFOCITOS

Estadígrafos	Grupo Control			Grupo Melatonina		
	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción
Nº Casos	30	26	25	32	25	29
Media	2311,00	2226,15	2106,40	2172,50	2222,00	2208,97
I.C-95,000%	2080,62	1919,60	1849,54	1957,89	1954,08	1997,21
I.C+95,000%	2541,38	2532,71	2363,26	2387,11	2489,92	2420,72
Suma	69330,00	57880,00	52660,00	69520,00	55550,00	64060,00
Mínimo	1430,00	930,00	1210,00	1200,00	1220,00	1190,00
Máximo	4060,00	3890,00	3270,00	3540,00	3360,00	3350,00
Cuartil inf.	1860,00	1730,00	1560,00	1775,00	1660,00	1760,00
Cuartil sup.	2620,00	2680,00	2330,00	2465,00	2700,00	2650,00
Rango	2630,00	2960,00	2060,00	2340,00	2140,00	2160,00
Cuart. rango	760,00	950,00	770,00	690,00	1040,00	890,00
Varianza	380639,9	576048,6	387215,7	354322,6	421283,3	309916,7
D.S	616,96	758,98	622,27	595,25	649,06	556,70
E. Stándar	112,64	148,85	124,45	105,23	129,81	103,38
Asimetría	1,03333	,837217	,520933	,549286	,314078	,11071
E.S asimetría	,426892	,455560	,463684	,414457	,463684	,433547
Curtosis	,94345	,27786	-,55920	-,26848	-,114848	-,90881
E.S curtosis	,832746	,886509	,901721	,809371	,901721	,845239

Fig.4.6

Evolución de la media de linfocitos a lo largo del tiempo en el grupo control respecto del grupo melatonina.

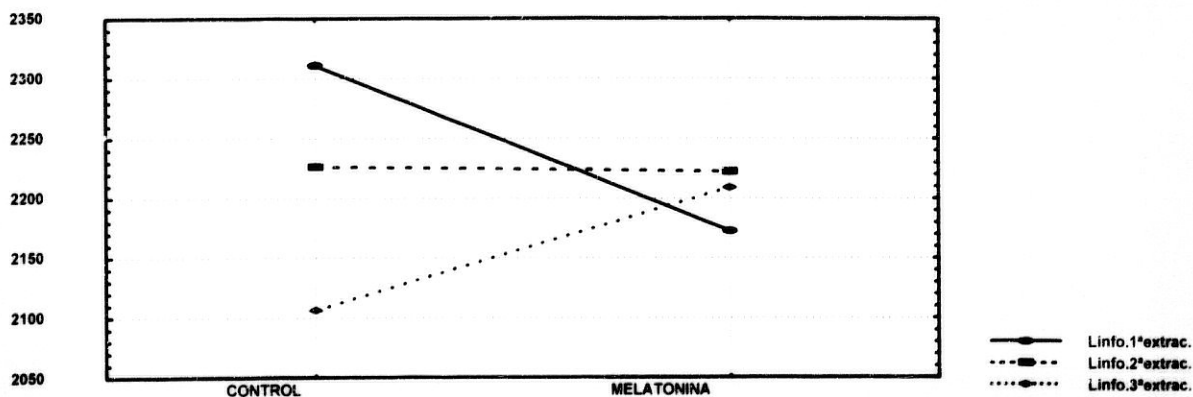
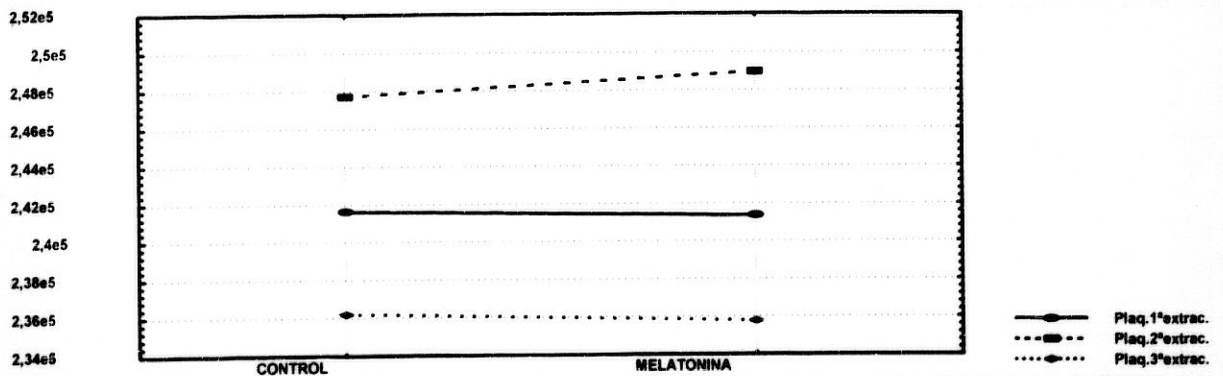


Tabla 4.7
Estadística Descriptiva. Variable: PLAQUETAS

Estadígrafos	Grupo Control			Grupo Melatonina		
	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción
Nº Casos	30	26	25	32	25	29
Media	241633,3	247730,8	236200,0	241343,8	248960,0	235758,6
I.C-95,000%	225337,0	230832,3	216075,0	223201,0	230853,5	219972,2
I.C+95,000%	257929,7	264629,2	256324,2	259486,5	267066,5	251545,1
Suma	7249000,	6441000,	5905000,	7723000,	6224000,	6837000,
Mínimo	174000,0	145000,0	107000,0	157000,0	161000,0	165000,0
Máximo	348000,0	330000,0	339000,0	341000,0	340000,0	299000,0
Cuartil inf.	210000,0	220000,0	211000,0	209000,0	211000,0	206000,0
Cuartil sup.	264000,0	276000,0	260000,0	262500,0	278000,0	271000,0
Rango	174000,0	185000,0	232000,0	184000,0	179000,0	134000,0
Cuart. rango	54000,00	56000,00	49000,00	53500,00	67000,00	65000,00
Varianza	190465E4	175036E4	237683E4	253223E4	192412E4	172240E4
D.S	43642,34	41837,36	48752,78	50321,30	43864,83	41501,85
E. Stándar	7967,97	8204,98	9750,56	8895,63	8772,97	7706,70
Asimetría	,59416	-,549515	-,275987	,509915	,063347	,09150
E.S asimetría	,426892	,455560	,463684	,414457	,463684	,433547
Curtosis	-,02083	,31282	1,18072	-,20067	-,31416	-,1,17364
E.S curtosis	,832746	,886509	,901721	,809371	,901721	,845239

Fig.4.7

Evolución de la media de plaquetas a lo largo del tiempo en el grupo control respecto del grupo melatonina.



Resultados

Tabla 4.8
Estadística Descriptiva. Variable: VCM

Estadígrafos	Grupo Control			Grupo Melatonina		
	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción
Nº Casos	30	25	25	30	25	29
Media	88,95	89,12	87,53	89,63	88,59	87,09
I.C-95,000%	87,60	87,77	86,22	88,01	86,70	85,38
I.C+95,000%	90,31	90,47	88,84	91,26	90,47	88,80
Suma	2668,62	2228,00	2188,21	2689,00	2214,65	2525,71
Mínimo	81,50	82,70	81,90	81,20	77,01	77,01
Máximo	96,80	94,20	93,10	97,10	98,50	93,90
Cuartil inf.	86,70	87,50	84,90	86,70	87,01	85,40
Cuartil sup.	91,60	91,50	89,70	92,80	90,20	89,50
Rango	15,30	11,50	11,20	15,90	21,49	16,89
Cuart. rango	4,90	4,00	4,80	6,10	3,19	4,10
Varianza	13,14	10,67	10,11	18,94	20,81	20,20
D.S	3,62	3,27	3,18	4,35	4,56	4,49
E. Stándar	,66	,65	,64	,79	,91	,83
Asimetría	,04040	-,414733	-,147736	-,322668	-,383059	-,47751
E.S asimetría	,426892	,463684	,463684	,426892	,463684	,433547
Curtosis	-,09472	-,61495	-,110842	-,73712	1,08583	-,39901
E.S curtosis	,832746	,901721	,901721	,832746	,901721	,845239

Fig.4.8

Evolución de la media del VCM a lo largo del tiempo en el grupo control respecto del grupo melatonina.

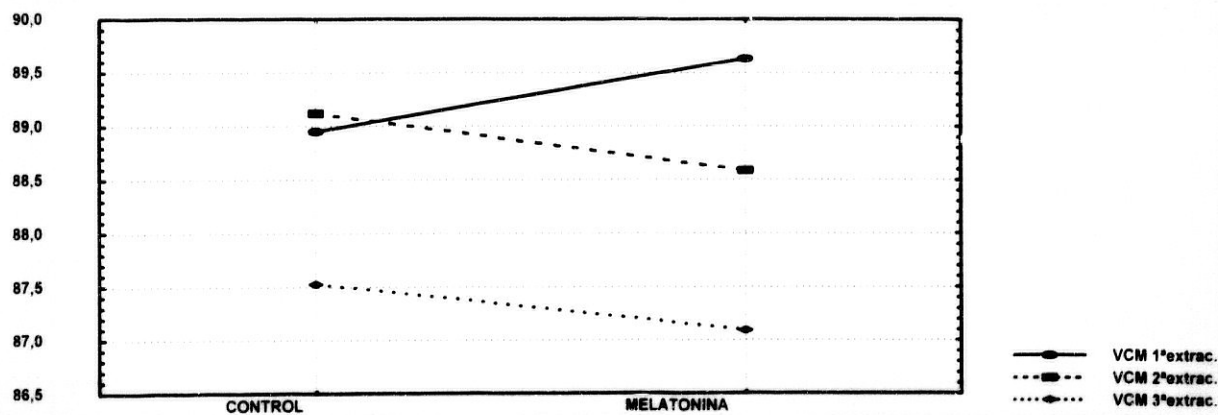
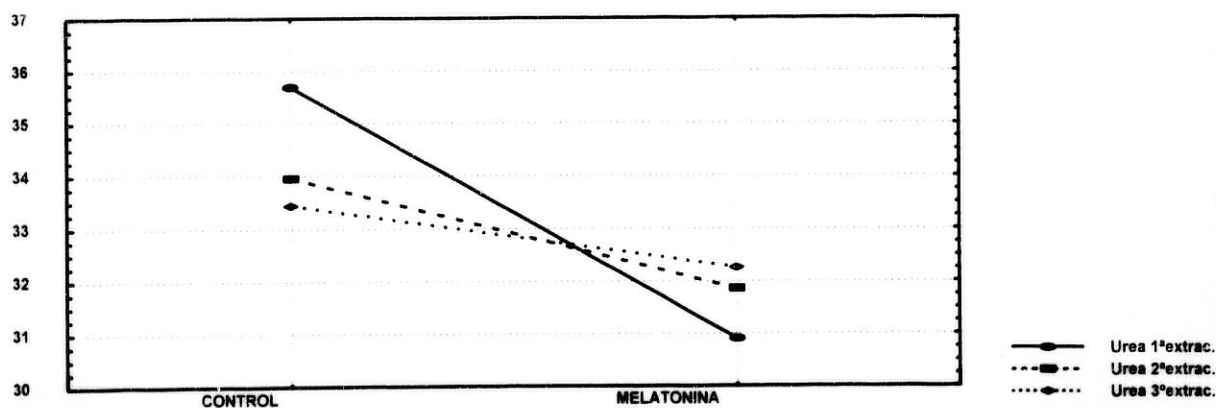


Tabla 4.9
Estadística Descriptiva. Variable: UREA

Estadígrafo	Grupo Control			Grupo Melatonina		
	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción
Nº Casos	30	25	25	33	28	27
Media	35,70	33,96	33,44	30,91	31,86	32,26
I.C-95,000%	31,04	29,63	29,56	28,69	29,14	29,37
I.C+95,000%	40,36	38,29	37,32	33,13	34,57	35,15
Suma	1071,00	849,00	836,00	1020,00	892,00	871,00
Mínimo	15,00	4,00	19,00	17,00	21,00	20,00
Máximo	72,00	58,00	64,00	45,00	47,00	52,00
Cuartil inf.	28,00	29,00	28,00	28,00	27,50	28,00
Cuartil sup.	42,00	37,00	36,00	36,00	35,50	37,00
Rango	57,00	54,00	45,00	28,00	26,00	32,00
Cuart. rango	14,00	8,00	8,00	8,00	8,00	9,00
Varianza	155,46	109,87	88,42	39,15	49,02	53,28
D.S	12,47	10,48	9,40	6,26	7,00	7,30
E. Stándar	2,28	2,10	1,88	1,09	1,32	1,40
Asimetría	,82776	-,133883	1,390468	-,269362	,787252	,48615
E.S asimetría	,426892	,463684	,463684	,408635	,440524	,447852
Curtosis	1,21403	2,46345	3,71215	,21688	,07367	,80758
E.S curtosis	,832746	,901721	,901721	,798414	,858329	,872067

Fig.4.9

Evolución de la media de urea a lo largo del tiempo en el grupo control respecto del grupo melatonina.



Resultados

Tabla 4.10
Estadística Descriptiva. Variable: COLESTEROL

Estadígrafo	Grupo Control			Grupo Melatonina		
	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción
Nº Casos	28	25	24	33	28	27
Media	193,11	202,88	195,21	187,70	193,39	196,59
I.C-95,000%	179,45	187,21	178,41	176,66	178,63	184,95
I.C+95,000%	206,77	218,55	212,01	198,73	208,15	208,24
Suma	5407,00	5072,00	4685,00	6194,00	5415,00	5308,00
Mínimo	96,00	148,00	151,00	143,00	132,00	151,00
Máximo	271,00	301,00	349,00	261,00	289,00	269,00
Cuartil inf.	172,00	177,00	175,50	165,00	167,50	175,00
Cuartil sup.	217,50	221,00	203,00	197,00	219,00	209,00
Rango	175,00	153,00	198,00	118,00	157,00	118,00
Cuart. rango	45,50	44,00	27,50	32,00	51,50	34,00
Varianza	1240,84	1441,94	1583,48	968,91	1448,54	866,33
D.S	35,23	37,97	39,79	31,13	38,06	29,43
E. Stándar	6,66	7,59	8,12	5,42	7,19	5,66
Asimetría	-,32972	,848213	2,599671	,887081	,717990	,46931
E.S asimetría	,440524	,463684	,472261	,408635	,440524	,447852
Curtosis	1,20640	,44205	9,52056	,37227	,10530	,30170
E.S curtosis	,858329	,901721	,917777	,798414	,858329	,872067

Fig.4.10

Evolución de la media de colesterol a lo largo del tiempo en el grupo control respecto del grupo melatonina.

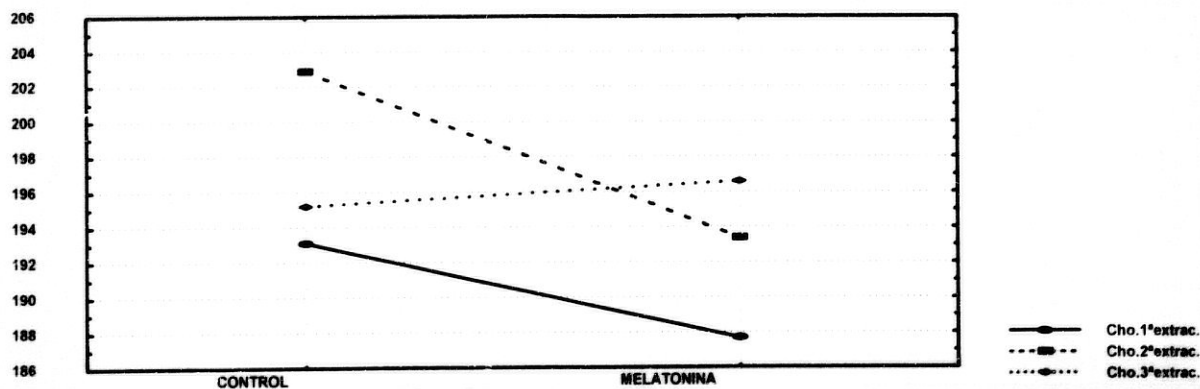
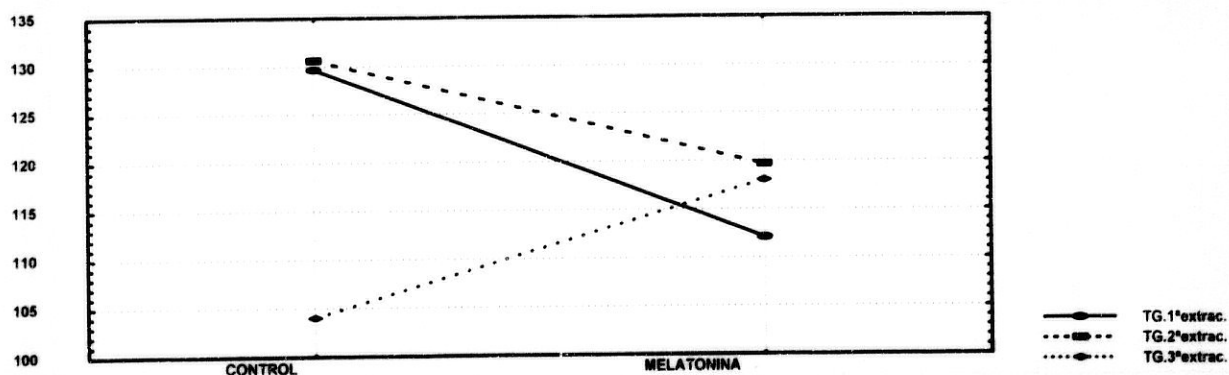


Tabla 4.11
Estadística Descriptiva. Variable: TRIGLICÉRIDOS

Estadígrafos	Grupo Control			Grupo Melatonina		
	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción
Nº Casos	22	19	22	21	21	24
Media	129,68	130,63	104,05	112,10	119,67	118,00
I.C-95,000%	86,10	80,68	72,79	74,03	87,45	89,28
I.C+95,000%	173,26	180,59	135,30	150,16	151,88	146,72
Suma	2853,00	2482,00	2289,00	2354,00	2513,00	2832,00
Mínimo	45,00	41,00	30,00	33,00	32,00	55,00
Máximo	405,00	491,00	314,00	418,00	361,00	364,0
Cuartil inf.	70,00	72,00	67,00	67,00	76,00	75,00
Cuartil sup.	164,00	141,00	107,00	142,00	148,00	135,50
Rango	360,00	450,00	284,00	385,00	329,00	309,00
Cuart. rango	94,00	69,00	40,00	75,00	72,00	60,50
Varianza	9661,18	10742,02	4970,24	6994,19	5008,23	4625,13
D.S	98,29	103,64	70,50	83,63	70,77	68,01
E. Stándar	20,96	23,78	15,03	18,25	15,44	13,88
Asimetría	1,61728	2,642001	1,871141	2,569270	1,954349	2,35810
E.S asimetría	,490962	,523767	,490962	,501195	,501195	,472261
Curtosis	1,85513	8,11561	3,13361	8,83528	6,133446	6,91831
E.S curtosis	,952780	1,014270	,952780	,971941	,971941	,917777

Fig.4.11

Evolución de la media de triglicéridos a lo largo del tiempo en el grupo control respecto del grupo melatonina.



Resultados

Tabla 4.12
Estadística Descriptiva. Variable: AST

Estadígrafos	Grupo Control			Grupo Melatonina		
	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción
Nº Casos	30	25	25	33	28	27
Media	23,53	20,48	21,16	24,30	22,36	27,07
I.C-95,000%	20,43	18,78	19,31	21,85	20,14	21,64
I.C+95,000%	26,63	22,18	23,01	26,76	24,58	32,51
Suma	706,00	512,00	529,00	802,00	626,00	731,00
Mínimo	15,00	14,00	14,00	11,00	14,00	13,00
Máximo	47,00	27,00	31,00	42,00	35,00	68,00
Cuartil inf.	18,00	17,00	19,00	20,00	18,50	17,00
Cuartil sup.	27,00	24,00	24,00	26,00	26,50	35,00
Rango	32,00	13,00	17,00	31,00	21,00	55,00
Cuart. rango	9,00	7,00	5,00	6,00	8,00	18,00
Varianza	68,88	16,93	20,14	47,91	32,83	188,61
D.S	8,30	4,11	4,49	6,92	5,73	13,73
E. Stándar	1,52	,82	,90	1,20	1,08	2,64
Asimetría	1,37209	,078204	,144255	,838698	,530711	1,51973
E.S asimetría	,423892	,463684	,463684	,408635	,440524	,447852
Curtosis	1,19569	-1,32528	-,39248	,86297	-,35554	2,29985
E.S curtosis	,832746	,901721	,901721	,798414	,858329	,872067

Fig.4.12

Evolución de la media de AST (GOT) a lo largo del tiempo en el grupo control respecto del grupo melatonina.

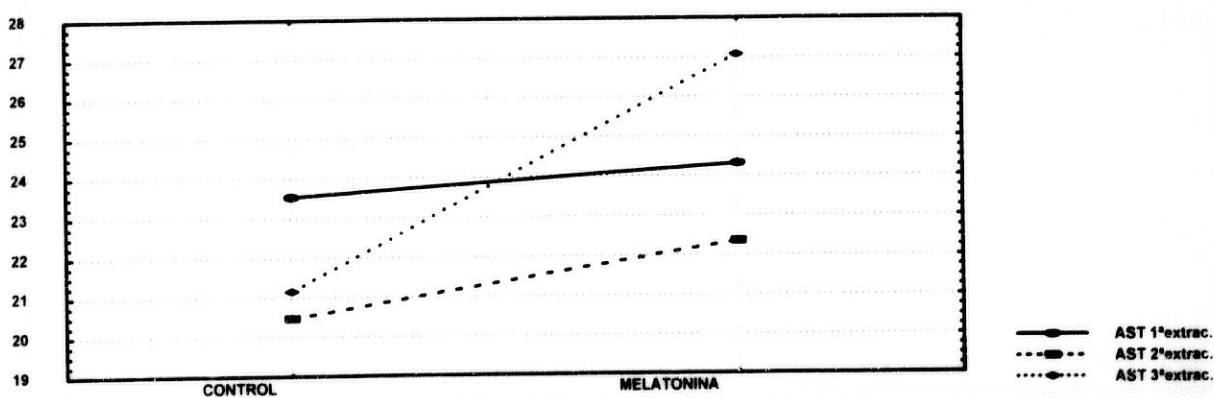
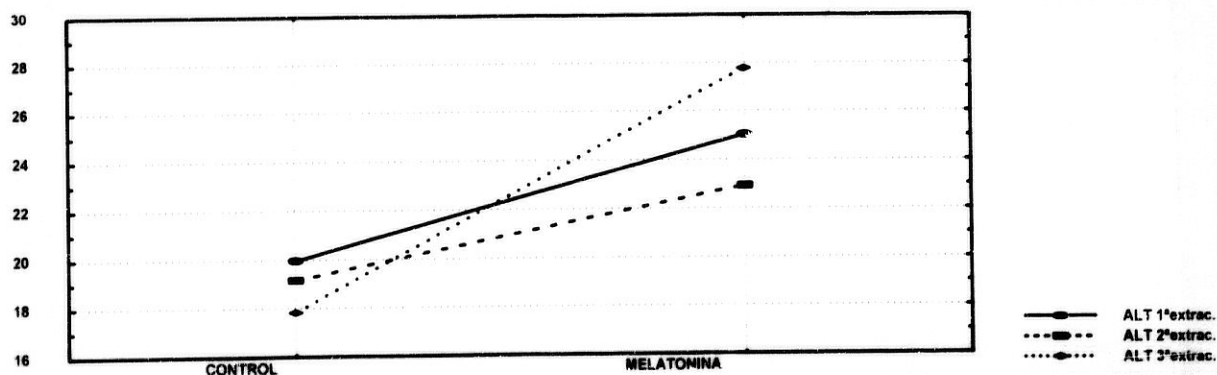


Tabla 4.13
Estadística Descriptiva. Variable: ALT

Estadígrafos	Grupo Control			Grupo Melatonina		
	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción
Nº Casos	30	25	24	33	26	27
Media	19,97	19,16	17,83	25,03	22,92	27,78
I.C-95,000%	15,77	16,36	14,59	17,45	18,48	16,72
I.C+95,000%	24,16	21,96	21,08	32,61	27,36	38,84
Suma	599,00	479,00	428,00	826,00	596,00	750,00
Mínimo	7,00	6,00	5,00	10,00	7,00	8,00
Máximo	51,00	36,00	35,00	126,00	51,00	144,00
Cuartil inf.	12,00	15,00	11,00	15,00	14,00	15,00
Cuartil sup.	24,00	22,00	25,00	25,00	32,00	26,00
Rango	44,00	30,00	30,00	116,00	44,00	136,00
Cuart. rango	12,00	7,00	14,00	10,00	18,00	11,00
Varianza	126,10	46,14	59,01	457,03	120,87	781,33
D.S	11,23	6,79	7,68	21,38	10,99	27,95
E. Stándar	2,05	1,36	1,57	3,72	2,16	5,38
Asimetría	1,18671	,684142	,479250	3,580715	,892133	3,20376
E.S asimetría	,426892	,463684	,472261	,408635	,455560	,447852
Curtosis	,95851	,57669	-,61248	15,72564	,14226	11,69132
E.S curtosis	,832746	,901721	,917777	,798414	,886509	,872067

Fig.4.13

Evolución de la media de ALT (GPT) a lo largo del tiempo en el grupo control respecto del grupo melatonina.



Resultados

Tabla 4.14
Estadística Descriptiva. Variable: CALCIO

Estadígrafos	Grupo Control			Grupo Melatonina		
	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción
Nº Casos	28	25	25	33	26	27
Media	9,62	9,59	9,48	9,68	9,55	9,50
I.C-95,000%	9,41	9,39	9,28	9,49	9,40	9,39
I.C+95,000%	9,82	9,79	9,69	9,88	9,71	9,62
Suma	269,28	239,77	237,12	319,59	248,34	256,59
Mínimo	8,84	8,70	8,52	8,00	8,50	9,10
Máximo	10,89	10,80	10,50	10,80	10,36	10,20
Cuartil inf.	9,20	9,21	9,20	9,40	9,30	9,28
Cuartil sup.	9,91	9,80	9,80	9,90	9,80	9,67
Rango	2,05	2,10	1,98	2,80	1,86	1,10
Cuart. rango	,71	,59	,60	,50	,50	,39
Varianza	,28	,24	,25	,31	,15	,08
D.S	,52	,49	,50	,56	,39	,28
E. Stándar	,10	,10	,10	,10	,08	,05
Asimetría	,51759	,467786	-,051197	-,496780	-,472060	,61425
E.S asimetría	,440524	,463684	,463684	,408635	,455560	,447852
Curtosis	-,14717	,35296	-,02682	1,50285	1,26169	-,05904
E.S curtosis	,858329	,901721	,901721	,798414	,886509	,872067

Fig.4.14

Evolución de la media de calcio a lo largo del tiempo en el grupo control respecto del grupo melatonina.

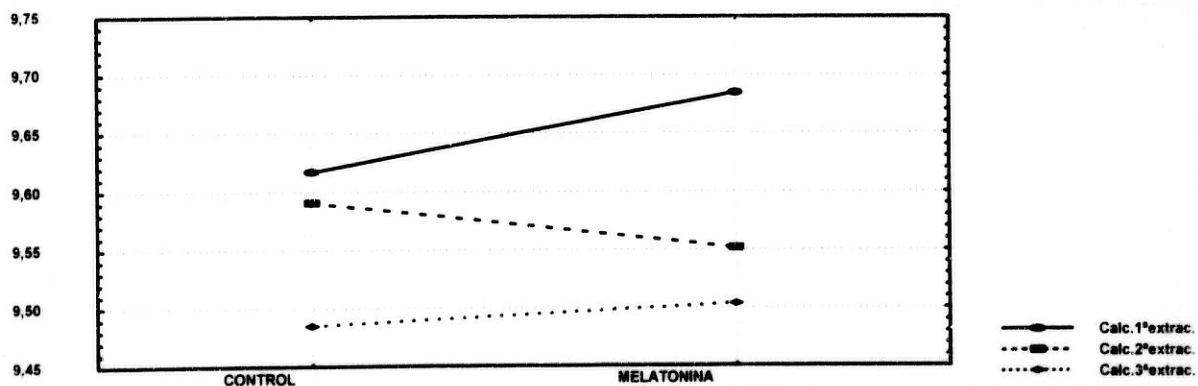
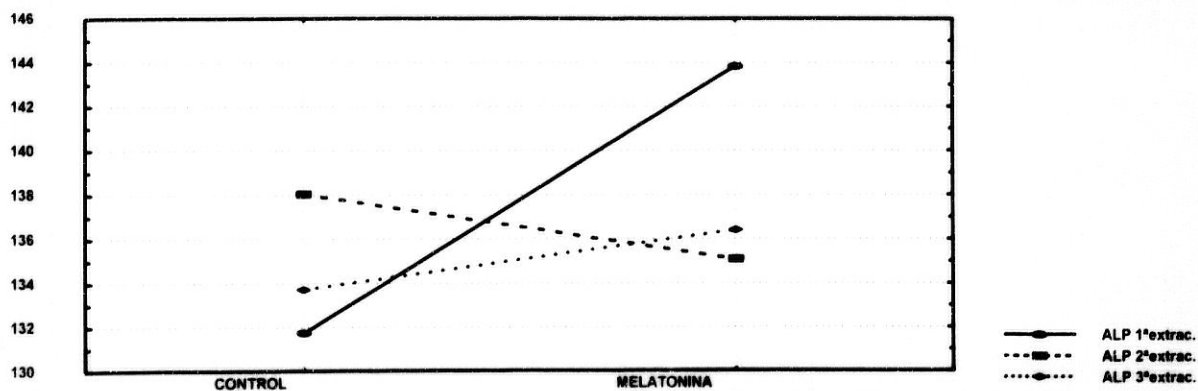


Tabla 4.15
Estadística Descriptiva. Variable: ALP

Estadígrafos	Grupo Control			Grupo Melatonina		
	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción
Nº Casos	23	25	23	29	27	27
Media	131,74	138,04	133,74	143,83	135,07	136,41
I.C-95,000%	113,85	122,44	116,26	127,59	121,08	114,79
I.C+95,000%	149,62	153,64	151,22	160,06	149,07	158,03
Suma	3030,00	3451,00	3076,00	4171,00	3647,00	3683,00
Mínimo	45,00	50,00	35,00	85,00	60,00	8,00
Máximo	214,00	210,00	216,00	276,00	210,00	270,00
Cuartil inf.	100,00	113,00	107,00	118,00	110,00	114,00
Cuartil sup.	160,00	163,00	156,00	175,00	150,00	165,00
Rango	169,00	160,00	181,00	191,00	150,00	262,00
Cuart. rango	60,00	50,00	49,00	57,00	40,00	51,00
Varianza	1710,57	1428,37	1634,02	1821,22	1251,07	2987,48
D.S	41,36	37,79	40,42	42,68	35,37	54,66
E. Stándar	8,62	7,56	8,43	7,92	6,81	10,52
Asimetría	-,13909	,015799	-,071270	1,169734	,285044	-,10251
E.S asimetría	,481337	,463684	,481337	,433547	,447	,447852
Curtosis	-,35956	,08920	,72578	1,86779	,03436	1,78184
E.S curtosis	,934764	,901721	,934764	,845239	,872067	,872067

Fig.4.15

Evolución de la media de ALP (Fosfatasa alcalina) a lo largo del tiempo en el grupo control respecto del grupo melatonina.



Resultados

Tabla 4.16
Estadística Descriptiva. Variable: FÓSFORO

Estadígrafos	Grupo Control			Grupo Melatonina		
	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción
Nº Casos	24	25	24	29	25	27
Media	3,31	3,69	3,36	3,28	3,56	3,15
I.C.-95,000%	2,96	3,50	3,09	3,04	3,35	2,89
I.C.+95,000%	3,67	3,87	3,64	3,51	3,78	3,41
Suma	79,52	92,13	80,73	95,00	89,07	85,06
Mínimo	,81	2,80	1,39	2,13	2,33	,83
Máximo	5,04	4,70	4,82	4,49	4,49	4,21
Cuartil inf.	3,14	3,40	3,10	2,80	3,30	2,90
Cuartil sup.	3,68	3,97	3,60	3,76	3,90	3,50
Rango	4,23	1,90	3,43	2,36	2,16	3,38
Cuart. rango	,55	,57	,51	,96	,60	,60
Varianza	,69	,20	,43	,37	,27	,42
D.S	,83	,44	,66	,61	,52	,65
E. Stándar	,17	,09	,13	,11	,10	,13
Asimetría	-1,27137	,273724	-,760004	,028948	-,315859	-1,70164
E.S asimetría	,472261	,463684	,472261	,433547	,463684	,447852
Curtosis	3,82094	,05644	3,14382	-,87238	,16924	5,47296
E.S curtosis	,917777	,901721	,917777	,845239	,901721	,872067

Fig.4.16

Evolución de la media de fósforo a lo largo del tiempo en el grupo control respecto del grupo melatonina.

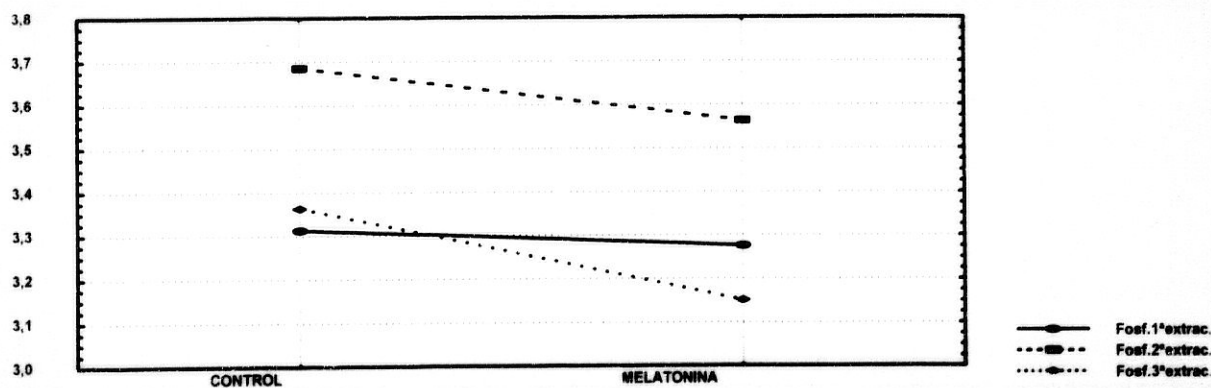
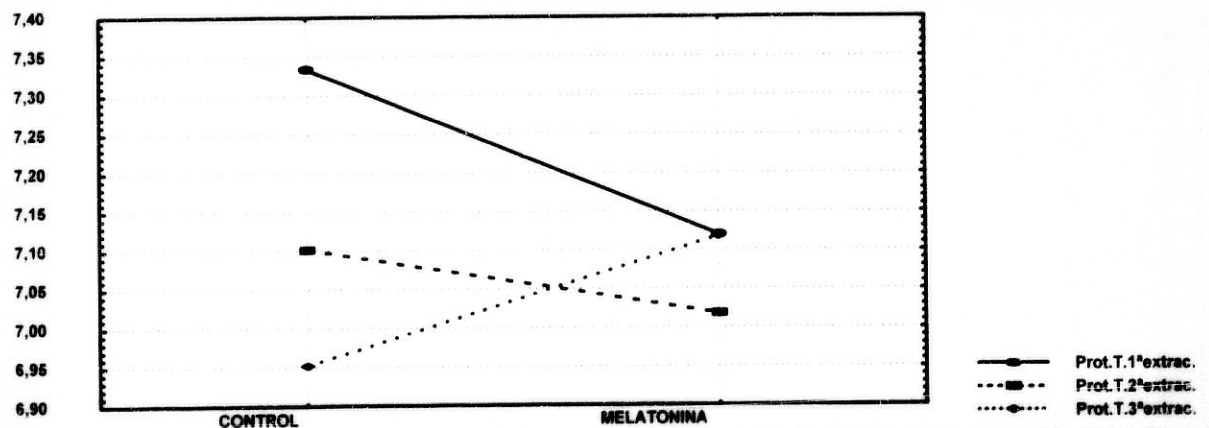


Tabla 4.17
Estadística Descriptiva. Variable: PROTEINAS TOTALES.

Estadígrafos	Grupo Control			Grupo Melatonina		
	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción
Nº Casos	25	24	23	33	27	27
Media	7,33	7,10	6,95	7,12	7,02	7,12
I.C-95,000%	7,11	6,90	6,76	6,94	6,84	6,93
I.C+95,000%	7,56	7,30	7,14	7,30	7,19	7,30
Suma	183,35	170,44	159,91	234,96	189,49	192,18
Mínimo	6,30	6,10	6,24	5,50	6,12	6,20
Máximo	8,35	8,20	7,80	7,93	8,00	8,13
Cuartil inf.	6,96	6,85	6,60	6,81	6,80	6,79
Cuartil sup.	7,84	7,41	7,30	7,38	7,30	7,35
Rango	2,05	2,10	1,56	2,43	1,88	1,93
Cuart. rango	,88	,56	,70	,57	,50	,56
Varianza	,29	,22	,19	,25	,20	,22
D.S	,54	,47	,44	,50	,45	,47
E. Stándar	,11	,10	,09	,09	,09	,09
Asimetría	-.01312	,233015	,113767	-.870371	,383719	,01040
E.S asimetría	,463684	,472261	,481337	,408635	,447852	,447852
Curtosis	-.55377	,40053	-.85505	2,40874	,14421	-.09485
E.S curtosis	,901721	,917777	,934764	,798414	,872067	,872067

Fig.4.17

Evolución de la media de proteínas totales a lo largo del tiempo en el grupo control respecto del grupo melatonina.



Resultados

Tabla 4.18
Estadística Descriptiva. Variable: ALBÚMINA

Estadígrafos	Grupo Control			Grupo Melatonina		
	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción
N ° Casos	22	20	21	29	21	26
Media	4,52	4,45	4,41	4,50	4,51	4,70
I.C-95,000%	4,34	4,28	4,27	4,36	4,34	4,49
I.C+95,000%	4,70	4,63	4,56	4,64	4,67	4,90
Suma	99,38	89,05	92,71	130,53	94,64	122,10
Mínimo	3,31	3,60	4,00	3,70	3,90	3,60
Máximo	5,03	5,10	4,88	5,62	5,25	6,40
Cuartil inf.	4,37	4,25	4,10	4,32	4,20	4,43
Cuartil sup.	4,82	4,73	4,77	4,61	4,70	4,90
Rango	1,72	1,50	,88	1,92	1,35	2,80
Cuart. rango	,45	,48	,67	,29	,50	,47
Varianza	,17	,14	,10	,13	,13	,25
D.S	,41	,37	,32	,36	,37	,50
E. Stándar	,09	,08	,07	,07	,08	,10
Asimetría	-1,33741	-,338073	,228790	,511057	,295144	1,09148
E.S asimetría	,490962	,512103	,501195	,433547	,501195	,455560
Curtosis	2,26666	,16246	-1,56403	2,73866	-,46808	5,05614
E.S curtosis	,952780	,992384	,971941	,845239	,971941	,886509

Fig.4.18

Evolución de la media de albúmina a lo largo del tiempo en el grupo control respecto del grupo melatonina.

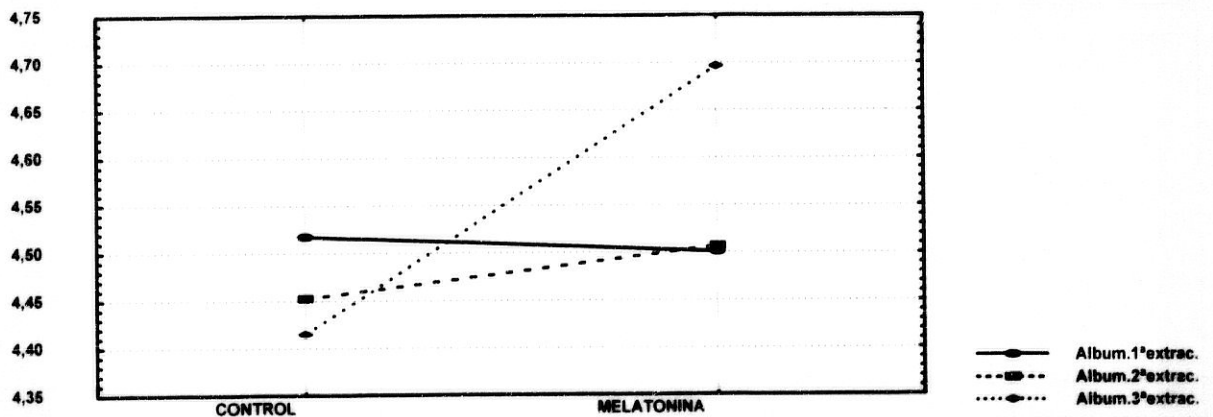
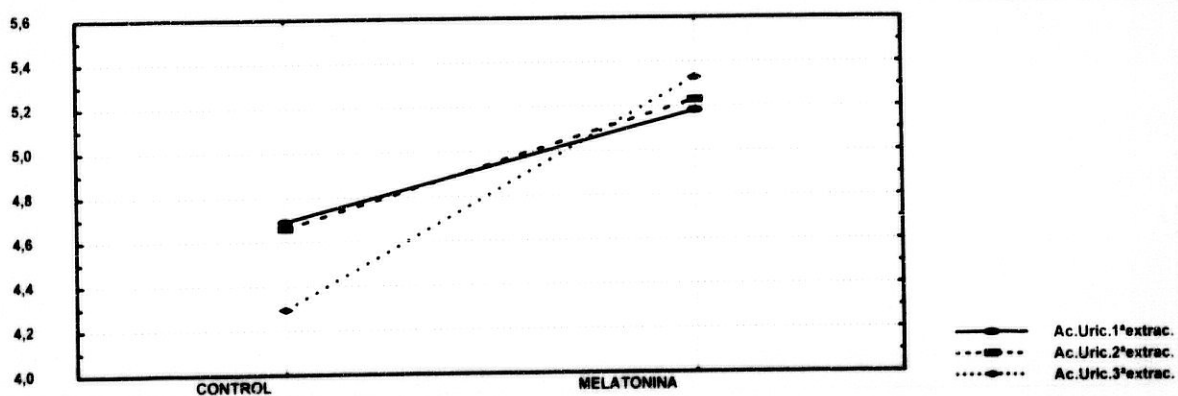


Tabla 4.19
Estadística Descriptiva. Variable: ÁCIDO ÚRICO

Estadígrafos	Grupo Control			Grupo Melatonina		
	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción
Nº Casos	23	23	24	29	28	27
Media	4,69	4,66	4,29	5,18	5,23	5,33
I.C.-95,000%	4,01	4,05	3,65	4,58	4,63	4,61
I.C.+95,000%	5,37	5,27	4,94	5,78	5,83	6,05
Suma	107,89	107,18	103,07	150,22	146,39	143,88
Mínimo	1,62	2,60	,70	2,20	2,60	2,74
Máximo	7,61	7,10	7,24	7,74	8,41	8,58
Cuartil inf.	3,50	3,40	3,38	3,82	3,83	3,50
Cuartil sup.	5,52	6,00	5,29	6,47	6,40	6,42
Rango	5,99	4,50	6,54	5,54	5,81	5,84
Cuart. rango	2,02	2,60	1,92	2,65	2,57	2,92
Varianza	2,47	2,00	2,32	2,46	2,41	3,33
D.S	1,57	1,42	1,52	1,57	1,55	1,82
E. Stándar	,33	,30	,31	,29	,29	,35
Asimetría	,16834	,171792	-,271103	-,114855	,091775	,17930
E.S asimetría	,481337	,481337	,472261	,433547	,440524	,447852
Curtosis	-,45620	-,14926	,22712	-,126010	-,96365	-,123351
E.S curtosis	,934764	,934764	,917777	,845239	,858329	,872067

Fig.4.19

Evolución de la media de ácido úrico a lo largo del tiempo en el grupo control respecto del grupo melatonina.



Resultados

Tabla 4.20
Estadística Descriptiva. Variable: LDH

Estadígrafos	Grupo Control			Grupo Melatonina		
	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción
Nº Casos	23	25	24	29	27	28
Media	404,74	307,88	337,46	334,07	303,26	373,14
I.C-95,000%	326,88	277,04	276,00	305,31	270,87	303,97
I.C+95,000%	482,60	338,72	398,92	362,82	335,65	442,32
Suma	9309,00	7697,00	8099,00	9688,00	8188,00	10448,00
Mínimo	222,00	181,00	174,00	229,00	102,00	0,00
Máximo	985,00	489,00	846,00	534,00	498,00	977,00
Cuartil inf.	298,00	260,00	271,50	288,00	255,00	285,00
Cuartil sup.	480,00	346,00	357,50	370,00	366,00	424,50
Rango	763,00	308,00	672,00	305,00	396,00	977,00
Cuart. rango	182,00	86,00	86,00	82,00	111,00	139,50
Varianza	32419,47	5582,94	21182,52	5714,57	6703,12	31827,61
D.S	180,05	74,72	145,54	75,59	81,87	178,40
E. Stándar	37,54	14,94	29,71	14,04	15,76	33,71
Asimetría	2,20780	,625396	2,335872	1,084076	,231535	1,40889
E.S asimetría	,481537	,463684	,472261	,433547	,447852	,440524
Curtosis	5,18530	,36355	6,08331	1,30514	1,05394	4,45605
E.S curtosis	,934764	,901721	,917777	,845239	,872067	,858329

Fig.4.20

Evolución de la media de LDH (Láctico deshidrogenasa) a lo largo del tiempo en el grupo control respecto del grupo melatonina.

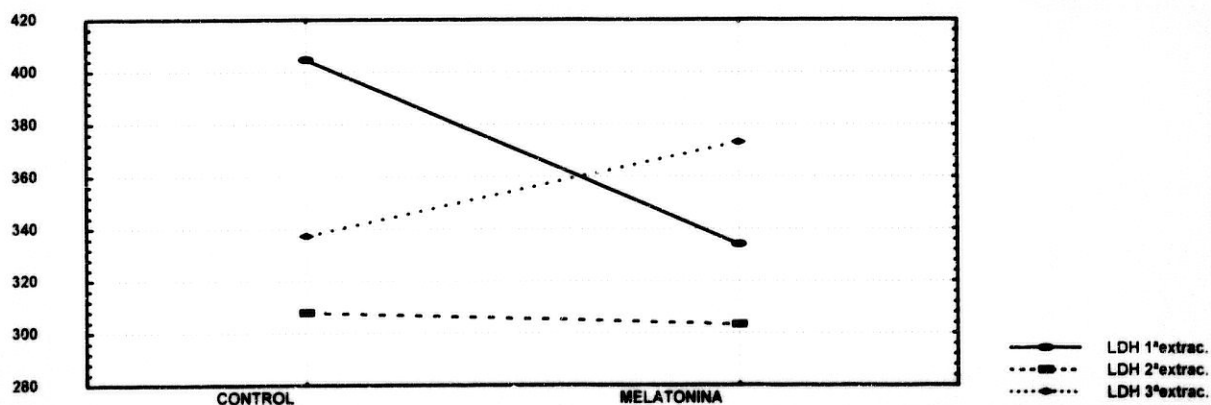
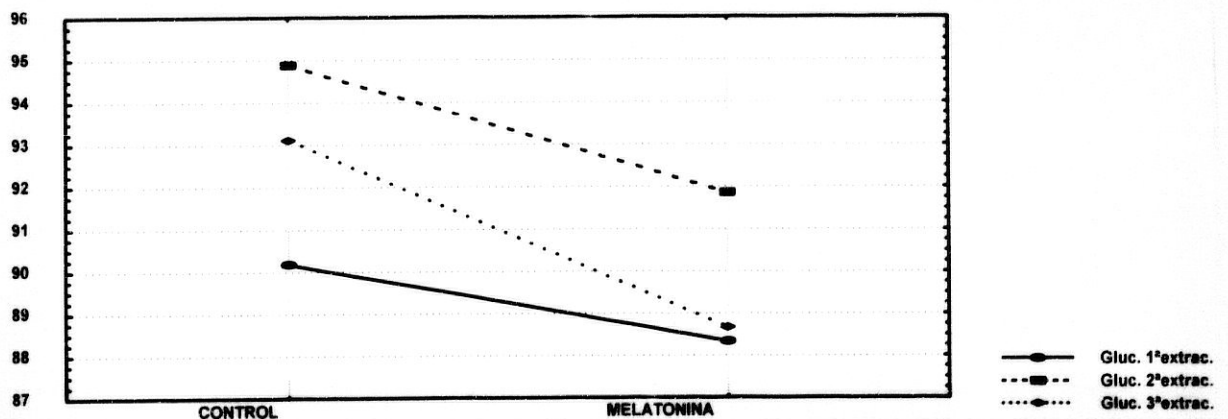


Tabla 4.21
Estadística Descriptiva. Variable: GLUCOSA

Estadígrafos	Grupo Control			Grupo Melatonina		
	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción	1ª Extracción	2ª Extracción	3ª Extracción
Nº Casos	28	25	25	30	28	27
Media	90,18	94,88	93,12	88,33	91,86	88,67
I.C-95,000%	78,20	85,35	85,97	83,12	86,11	80,33
I.C+95,000%	102,15	104,41	100,27	93,55	97,60	97,00
Suma	2525,00	2372,00	2328,00	2650,00	2572,00	2394,00
Mínimo	23,00	70,00	50,00	50,00	72,00	37,00
Máximo	211,00	177,00	131,00	116,00	155,00	160,00
Cuartil inf.	75,00	86,00	87,00	82,00	84,00	81,00
Cuartil sup.	100,00	96,00	102,00	95,00	95,00	95,00
Rango	188,00	107,00	81,00	66,00	83,00	123,00
Cuart. rango	25,00	10,00	15,00	13,00	11,00	14,00
Varianza	953,71	532,69	300,36	194,92	219,31	444,15
D.S	30,88	23,08	17,33	13,96	14,81	21,07
E. Stándar	5,84	4,62	3,47	2,55	2,80	4,06
Asimetría	1,98104	2,49909	-,423205	-,125985	2,891857	,96775
E.S asimetría	,440524	,463684	,463684	,426892	,440524	,447852
Curtosis	8,74101	6,89820	1,14351	1,03577	12,33322	5,22518
E.S curtosis	,858329	,901721	,901721	,832746	,858329	,872067

Fig.4.21

Evolución de la media de glucosa a lo largo del tiempo en el grupo control respecto del grupo melatonina.



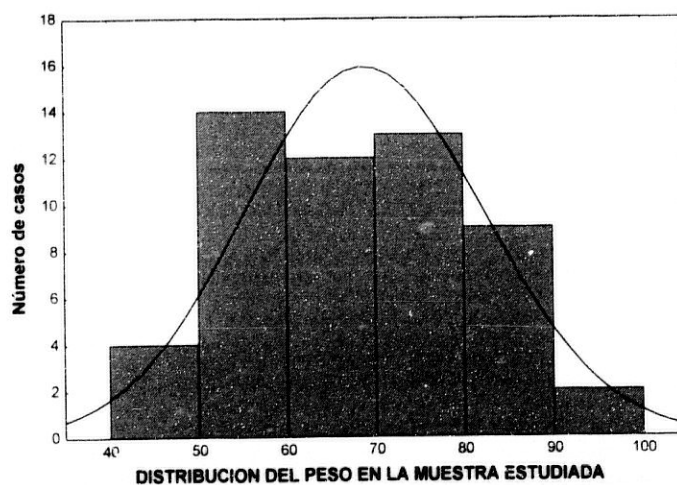
Resultados

Tabla 4.22
Estadística Descriptiva. Variable: PESO

	Grupo Control	Grupo Melatonina
Estadígrafos	1ª Extracción	1ª Extracción
Nº Válido	24	27
Media	72,50	66,15
I.C-95,000%	66,32	61,50
I.C+95,000%	78,68	70,79
Suma	1740,00	1786,00
Mínimo	50,00	48,00
Máximo	94,00	90,00
Cuartil inf.	60,50	58,00
Cuartil sup.	87,50	77,00
Rango	44,00	42,00
Cuart. rango	27,00	19,00
Varianza	213,91	137,82
D.S	14,63	11,74
E. Stándar	2,99	2,26
Asimetría	,02260	,155454
E.S asimetría	,472261	,447852
Curtosis	-1,48246	-,89657
E.S curtosis	,917777	,872067

Fig.4.22

Distribución normal de los pesos de los individuos de ambos grupos.



4.2.- ESTADÍSTICA INFERENCIAL

Desde el punto de vista inferencial los resultados de acuerdo al diseño experimental los hemos podido resumir en dos tipos de análisis distintos. Por una parte un estudio de comparación de medias mediante un análisis *de la varianza de dos vías* y un estudio de *correlación y regresión con ajuste a la mejor función*, con este tipo de interpretación pretendemos en este primer nivel de estudio detectar posibles variaciones o modificaciones que se produzcan como consecuencia de la ingesta hormonal. Obviando para otra ocasión un análisis multivariante en el que podamos jerarquizar variables y relaciones entre las mismas porque este tipo de análisis está sujeto al conocimiento de la determinación de N-acetil-5-metoxi-triptamina en cada una de las muestras que se obtuvieron. La falta de esta información, lógicamente reduce la interpretación de los resultados, pero creemos que a pesar de no disponer en este momento de una metodología suficiente y fiable para su interpretación, creemos que la información existente en los datos que presentaremos tienen suficiente novedad e importancia para que sean discutidos y presentados públicamente.

En consecuencia, incluimos en un primer bloque (tablas 4.23 a 4.43 y figuras 4.23 a 4.40) los siguientes resultados:

En la parte superior de cada tabla aparece un resumen de las medias correspondientes a cada extracción y a cada grupo.

a. **Análisis de la varianza de dos vías**

En el segundo apartado, posición media de la tabla de análisis de ANOVA de dos vías. Estrategia estadística que en sus aspectos esenciales pasamos a indicar se trata de un diseño en el que existen dos criterios de clasificación por una parte el factor I (tiempo: 1ª, 2ª y 3ª extracción) y por otra parte el factor II (grupo: control y melatonina).

En dicha tabla aparecerá por tanto en la penúltima columna la F experimental para cada uno de los factores así como la F de la interacción. Finalmente en la última columna de la derecha aparece el nivel de significación p.

En los casos en los que se encuentre significación estadística se realiza un análisis posterior siguiendo el procedimiento LSD con la intención de encontrar las comparaciones significativas. Cuando ésto sucedió aparece en la tabla una trama de fondo y un asterisco con el nivel de significación.

Cumplieron estas condiciones las variables que seguidamente describimos:

Resultados

- 1) AST. La transaminasa glutámico oxalacético, como puede comprobarse en la figura 4.23, ofreció un aumento significativo a los dos meses de la ingesta, pasando el valor medio de 21,16 en el grupo control a 27,07 en el grupo melatonina con una significación estadística $p= 0,008032$, estadísticamente significativa. También al considerar el factor tiempo, en el grupo melatonina figura 4.25, comprobamos que las diferencias radican entre la 2ª y 3ª extracción, pasando de 22,35 a 27,07 con un valor $p=0,029020$.
- 2) ALT. Esta otra transaminasa, como puede comprobarse en la figura 4.26, ofreció un aumento significativo a los dos meses de la ingesta, pasando el valor medio de 17,83 en el grupo control a 27,77 en el grupo melatonina con una significación estadística $p= 0,0034807$ estadísticamente significativa. No encontrando significación en cuanto al tiempo.
- 3) VCM. El volumen corpuscular medio, como puede observarse en la figura 4.30, sufrió un descenso significativo a los dos meses de la ingesta, al analizar la evolución de la variable a lo largo del tiempo en el grupo melatonina, pasando el valor medio de 89,63 en la 1ª extracción a 87,09 en la 3ª con una significación estadística $p= 0,015169$ estadísticamente significativa.
- 4) Acido úrico. El ácido úrico, como puede comprobarse en la figura 4.32, ofreció un aumento significativo a los dos meses de la ingesta, pasando el valor medio de 4,29 en el grupo control a 5,32 en el grupo melatonina con una significación estadística $p= 0,0211417$ estadísticamente significativa.
- 5) LDH. La láctico deshidrogenasa, como se puede observar en la figura 4.36, al analizar la evolución de la variable a lo largo del tiempo en el grupo control, sufrió un descenso significativo, pasando el valor medio de 404,73 en la 1ª extracción a 307,88 en la 2ª con un $p= 0,010771$, estadísticamente significativo. Mientras que en relación a la evolución a lo largo del tiempo en el grupo melatonina, encontramos, según se indica en la figura 4.37 un aumento a los dos meses de la ingesta pasando el valor medio de 303,25 en la 2ª extracción a 373,14 en la 3ª determinación; con una significación estadística $p=0,047771$.
- 6) Fósforo. El fósforo, como puede comprobarse en la figura 4.39, al analizar la evolución de la variable a lo largo del tiempo en el grupo control, experimentó un aumento significativo, pasando el valor medio de 3,31 en la 1ª extracción a 3,68 en la 2ª con un $p= 0,045973$, estadísticamente significativo. Mientras que en relación a la evolución a lo largo del tiempo en el grupo melatonina, encontramos, según se indica en la figura 4.40 un descenso a los dos meses de la ingesta pasando el valor medio de 3,56 en la 2ª extracción a 3,15 en la 3ª determinación; con una significación estadística $p=0,019638$.

Finalmente en la parte inferior se representan los datos correspondientes al estudio de correlación y regresión entre las variables.

b. Correlación entre variables

En cumplimiento de los objetivos propuestos, consideramos necesario desarrollar un análisis matemático que permita valorar las posibles relaciones entre las variables estudiadas, distintas, a lo largo del tiempo, en los grupos indicados en el diseño experimental. En segundo lugar, y cuando estas relaciones sean suficientemente claras, intentaremos describir leyes que permitan predecir variaciones de unas variables con respecto a las otras. Para ello emplearemos las siguientes notaciones matemáticas:

b.1) Coeficiente de correlación.

Mediante el cual se establece el grado de relación entre pares de variables. Como se sabe este coeficiente está sujeto a modificaciones propias del azar y no necesariamente a la variación conjunta entre variables, de todas formas y como se puede comprobar en la literatura, la correlación es el estadígrafo habitualmente empleado. Una vez que se ha concluido que existen relaciones entre dos variables, interesa conocer la intensidad o el grado de dicha relación, la primera medida podría ser precisamente el valor de "r", pero por desgracia ese valor no aumenta proporcionalmente a la disminución del error de predicción.

b.2) Coeficiente de determinación.

En cambio el cuadrado de "r", denominado coeficiente de determinación, sí aumenta conforme disminuye el error de predicción. Este coeficiente indica exactamente el tanto por uno de la variabilidad de una variable explicada por la otra.

c. **Estudio de regresión**

Patiendo de n pares de valores cuantitativos $(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_n, y_n)$, pertenecientes a una muestra de n individuos, en los cuales x_i corresponden a una variable e y_i a otra, se puede obtener una nube de puntos, de forma sencilla, representando en un sistema de coordenadas los valores correspondientes a cada uno de los pares citados. Es posible entonces definir una ecuación de regresión de y sobre x.

$$y - \bar{y} = \frac{s_{xy}}{s_x^2} (x - \bar{x})$$

$$S_{xy} = \text{covarianza} = \sum \frac{(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{n}$$

Resultados

$$s_x^2 = \text{Varianza - muestral}$$

Para conocer la dependencia/independencia de las variables a partir del coeficiente de correlación r se parte del siguiente test de hipótesis:

$$H_0 \equiv r = 0$$

$$H_1 \equiv r \neq 0$$

$$t_{\text{exp}} = \sqrt{\frac{(n-2)r^2}{1-r^2}}$$

Donde n es el número de parejas y r la correlación muestral. La t experimental se contrastará con una t teórica con $n-2$ grados de libertad. Si se cumple que:

$$t_{\text{exp}} > t_{\alpha}; r \neq 0$$

las variables x e y serán dependientes con un error α .

Como se puede apreciar en el apartado c de la tabla, representamos en la columna de la izquierda la correlación r de PEARSON con un asterisco con el nivel de significación y a la derecha la función que mejor define a la nube de puntos.

Tabla 4.23

Estadística inferencial. Variable: HEMATIES

a) *Tabla resumen de medias*

Grupo	Hematies 1ª Extracción	Hematies 2ª Extracción	Hematies 3ª Extracción
Control	4807000,	4774231,	4723200,
Melatonina	4796250,	4804400,	4833448,
Todos los grupos	4801452,	4789020,	4782407,

b) *Tabla de Análisis de la varianza de dos vías*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Variable	Efecto g.l	Efecto Med. de cuad.	Error g.l	Error Med. de cuad.	F	p
TIEMPO	2	128304E6	140	199886E6	0,641892	0,527838
GRUPO	1	573019E5	140	199886E6	0,286673	0,593210
INTERACCIÓN	2	281100E5	140	199886E6	0,140630	0,868933

c) *Tabla de correlación intragrupos (Pearson)*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

GRUPO CONTROL			
VARIABLES	r	R	F
Hem1/Hem.2	0,905613 / ***	0,820134	$y=851431+.8282x$
Hem1/Hem.3	0,890380 / ***	0,792776	$y=-189126+1,030x$
Hem2/Hem.3	0,860672 / ***	0,740756	$y=-168853+1,125x$
GRUPO MELATONINA			
VARIABLES	r	R	F
Hem1/Hem.2	0,768915 / ***	0,591230	$y=1917261+.6068x$
Hem1/Hem.3	0,832996 / ***	0,693882	$y=1191906+.7480x$
Hem2/Hem.3	0,872231 / ***	0,760786	$y=327554+.9270x$

Resultados

Tabla 4.24

Estadística inferencial. Variable: HEMOGLOBINA

a) *Tabla resumen de medias*

Grupo	Hemoglob. 1ª Extracción	Hemoglob. 2ª Extracción	Hemoglob. 3ª Extracción
Control	14,47670	14,39623	14,33212
Melatonina	14,41878	14,45200	14,60359
Todos los grupos	14,44681	14,42357	14,47791

b) *Tabla de Análisis de la varianza de dos vías*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Variable	Efecto g.l	Efecto Med. de cuad.	Error g.l	Error Med. de cuad.	F	p
TIEMPO	2	0,000002	153	2,190410	0,000001	0,9999995
GRUPO	1	0,751970	153	2,190410	0,343301	0,558793
INTERACCIÓN	2	0,919687	153	2,190410	0,419870	0,657887

d) *Tabla de correlación intragrupos (Pearson)*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05000$)

GRUPO CONTROL			
VARIABLES	r	R	F
Hemogl.1/Hemogl.2	0,902663 / ***	0,814800	$y = 2,227 + ,8466x$
Hemogl.1/Hemogl..3	0,913220 / ***	0,833970	$y = -1,596 + 1,103x$
Hemogl.2/Hemogl..3	0,881767 / ***	0,777513	$y = -2,129 + 1,143x$
GRUPO MELATONINA			
VARIABLES	r	R	F
Hemogl.1/Hemogl.2	0,823405 / ***	0,677995	$y = 4,448 + ,6944x$
Hemogl.1/Hemogl..3	0,853705 / ***	0,728812	$y = 4,119 + ,7219x$
Hemogl.2/Hemogl..3	0,886966 / ***	0,786708	$y = 2,601 + ,8251x$

Tabla 4.25

Estadística inferencial. Variable:HEMATOCRITO

a) *Tabla resumen de medias*

Grupo	Hematocrito 1ªExtracción	Hematocrito 2ªExtracción	Hematocrito 3ªExtracción
Control	42,61337	42,32708	41,35204
Melatonina	42,87200	42,56004	41,79659
Todos los grupos	42,74685	42,44127	41,59078

b) *Tabla de Análisis de la varianza de dos vías*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Variable	Efecto g.l	Efecto Med. de cuad.	Error g.l	Error Med. de cuad.	F	p
TIEMPO	2	20,68096	161	14,808447	1,3896562	0,250427
GRUPO	1	4,02874	161	14,808447	0,272057	0,602672
INTERACCIÓN	2	0,179776	161	14,808447	0,012139	0,987935

c) *Tabla de correlación intragrupos (Pearson)*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05000$)

GRUPO CONTROL			
VARIABLES	r	R	F
Hcto.1/Hcto.2	0,857119 / ***	0,734652	$y=6,837+,8373x$
Hcto.1/Hcto..3	0,848403 / ***	0,719787	$y=-3,559+1,061x$
Hcto.2/Hcto..3	0,856813 / ***	0,734128	$y=-6,112+1,123x$
GRUPO MELATONINA			
VARIABLES	r	R	F
Hcto.1/Hcto.2	0,661672 / ***	0,437809	$y=20,108+,5260x$
Hcto.1/Hcto..3	0,677929 / ***	0,459587	$y=21,076+,4776x$
Hcto.2/Hcto..3	0,728037 / ***	0,530037	$y=13,198+,6684x$

Resultados

Tabla 4.26

Estadística inferencial. Variable: LEUCOCITOS

a) *Tabla resumen de medias*

Grupo	Leucocitos 1ª Extracción	Leucocitos 2ª Extracción	Leucocitos 3ª Extracción
Control	6988,000	6930,769	6151,600
Melatonina	6529,375	6462,800	6483,759
Todos los grupos	6751,290	6701,373	6329,981

b) *Tabla de Análisis de la varianza de dos vías*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Variable	Efecto g.l	Efecto Med. de cuad.	Error g.l	Error Med. de cuad.	F	p
TIEMPO	2	3158343	161	4247672	0,743547	0,477050
GRUPO	1	1624408	161	4247672	0,382423	0,537183
INTERACCIÓN	2	2875585	161	4247672	0,676979	0,509590

c) *Tabla de correlación intragrupos (Pearson)*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

GRUPO CONTROL			
VARIABLES	r	R	F
Leuc.1/Leuc.2	0,742005 / ***	0,550571	$y=2367,8+.6712x$
Leuc.1/Leuc.3	0,877649 / ***	0,770267	$y=1739,8+.6490x$
Leuc.2/Leuc.3	0,780298 / ***	0,608864	$y=1108,2+.7344x$
GRUPO MELATONINA			
VARIABLES	r	R	F
Leuc.1/Leuc.2	0,694012 / ***	0,481652	$y=1687,3+.7530x$
Leuc.1/Leuc.3	0,733764 / ***	0,538409	$y=1361,2+.8001x$
Leuc.2/Leuc.3	0,745706 / ***	0,556077	$y=1903,9+.6650x$

Tabla 4.27

Estadística inferencial. Variable: NEUTRÓFILOS

a) *Tabla resumen de medias*

Grupo	Neutrófilos 1ª Extracción	Neutrófilos 2ª Extracción	Neutrófilos 3ª Extracción
Control	3863,333	3943,846	3322,400
Melatonina	3600,313	3567,600	3531,034
Todos los grupos	3727,581	3759,412	3434,444

b) *Tabla de Análisis de la varianza de dos vías*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Variable	Efecto g.l	Efecto Med. de cuad.	Error g.l	Error Med. de cuad.	F	p
TIEMPO	2	1823889	161	2239482	0,814425	0,444710
GRUPO	1	852509	161	2239482	0,380673	0,538115
INTERACCIÓN	2	1288104	161	2239482	0,575180	0,563756

c) *Tabla de correlación intragrupos (Pearson)*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

GRUPO CONTROL			
VARIABLES	r	R	F
Neut.1/Neut.2	0,736307 / ***	0,542147	$y=1579,6+6384x$
Neut.1/Neut.3	0,866535 / ***	0,750882	$y=955,97+6254x$
Neut.2/Neut.3	0,795470 / ***	0,632772	$y=593,0+7025x$
GRUPO MELATONINA			
VARIABLES	r	R	F
Neut.1/Neut.2	0,582129 / ***	0,338874	$y=1344,8+6345x$
Neut.1/Neut.3	0,583595 / ***	0,340583	$y=1262,2+6375x$
Neut.2/Neut.3	0,605123 / ***	0,366173	$y=1495,8+5331x$

Resultados

Tabla 4.28

Estadística inferencial. Variable: LINFOCITOS

a) *Tabla resumen de medias*

Grupo	Linfocitos 1ª Extracción	Linfocitos 2ª Extracción	Linfocitos 3ª Extracción
Control	2311,000	2226,154	2106,400
Melatonina	2172,500	2222,000	2208,966
Todos los grupos	2239,516	2224,118	2161,481

b) *Tabla de Análisis de la varianza de dos vías*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Variable	Efecto g.l	Efecto Med. de cuad.	Error g.l	Error Med. de cuad.	F	p
TIEMPO	2	109717,3	161	400654,2	0,273845	0,760803
GRUPO	1	7387,9	161	400654,2	0,018440	0,892155
INTERACCIÓN	2	211156,6	161	400654,2	0,527030	0,591371

c) *Tabla de correlación intragrupos (Pearson)*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

VARIABLES	GRUPO CONTROL		
	r	R	F
Linf.1/Linf.2	0,644257 / ***	0,415067	$y = 468,57 + ,7659x$
Linf.1/Linf.3	0,823761 / ***	0,678582	$y = 289,59 + ,8087x$
Linf.2/Linf.3	0,829153 / ***	0,687494	$y = 295,46 + ,8241x$
VARIABLES	GRUPO MELATONINA		
	r	R	F
Linf.1/Linf.2	,527962 / **	,278743	$y = 776,05 + ,6581x$
Linf.1/Linf.3	,592693 / ***	,351284	$y = 958,75 + ,5942x$
Linf.2/Linf.3	,850698 / ***	,723687	$y = 633,36 + ,6609x$

Tabla 4.29

Estadística inferencial. Variable: PLAQUETAS

a) *Tabla resumen de medias*

Grupo	Plaquetas 1ª Extracción	Plaquetas 2ª Extracción	Plaquetas 3ª Extracción
Control	241633,3	247730,8	236200,0
Melatonina	241343,8	248960,0	235758,6
Todos los grupos	241483,9	248333,3	235963,0

b) *Tabla de Análisis de la varianza de dos vías*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Variable	Efecto g.l	Efecto Med. de cuad.	Error g.l	Error Med. de cuad.	F	p
TIEMPO	2	200480E4	161	204313E4	0,981240	0,377076
GRUPO	1	1141332	161	204313E4	0,000559	0,981173
INTERACCIÓN	2	112543E2	161	204313E4	0,0005508	0,994507

c) *Tabla de correlación intragrupos (Pearson)*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

GRUPO CONTROL			
VARIABLES	r	R	F
Plaq.1/Plaq.2	0,703021 / ***	0,494238	$y=84008,8+6860x$
Plaq.1/Plaq.3	0,661732 / ***	0,437889	$y=50828,2+7910x$
Plaq.2/Plaq.3	0,780035 / ***	0,608454	$y=-110,0+9694x$
GRUPO MELATONINA			
VARIABLES	r	R	F
Plaq.1/Plaq.2	0,661524 / ***	0,437614	$y=119712,8+539x$
Plaq.1/Plaq.3	0,729249 / ***	0,531804	$y=92484,9+591x$
Plaq.2/Plaq.3	0,812517 / ***	0,660183	$y=28169,6+8295x$

Resultados

Tabla 4.30

Estadística inferencial. Variable: UREA

a) *Tabla resumen de medias*

Grupo	Urea 1ª Extracción	Urea 2ª Extracción	Urea 3ª Extracción
Control	35,70000	33,96000	33,44000
Melatonina	30,90909	31,85714	32,25926
Todos los grupos	33,19048	32,84906	32,82692

b) *Tabla de Análisis de la varianza de dos vías*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Variable	Efecto g.l	Efecto Med. de cuad.	Error g.l	Error Med. de cuad.	F	p
TIEMPO	2	3,5965	162	81,65902	0,044043	0,956924
GRUPO	1	301,3002	162	81,65902	3,689736	0,056504
INTERACCIÓN	2	51,3574	162	81,65902	0,628925	0,534461

c) *Tabla de correlación intragrupos (Pearson)*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

GRUPO CONTROL			
VARIABLES	r	R	F
Urea.1/Urea.2	0,687808 / ***	0,473079	$y=15,49+,5500x$
Urea.1/Urea.3	0,395316 / NS	0,156274	-
Urea.2/Urea.3	0,646260 / **	0,417651	$y=20,90+,3781x$
GRUPO MELATONINA			
VARIABLES	r	R	F
Urea.1/Urea.2	0,329982 / NS	0,108888	-
Urea.1/Urea.3	0,519145 / **	0,269511	$y=16,32+,5317x$
Urea.2/Urea.3	0,732564 / ***	0,536650	$y=7,504+,7895x$

Tabla 4.31

Estadística inferencial. Variable: COLESTEROL

a) *Tabla resumen de medias*

Grupo	Colesterol 1ª Extracción	Colesterol 2ª Extracción	Colesterol 3ª Extracción
Control	193,1071	202,8800	195,2083
Melatonina	187,6970	193,3929	196,5926
Todos los grupos	190,1803	197,8679	195,9412

b) *Tabla de Análisis de la varianza de dos vías*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Variable	Efecto g.l	Efecto Med. de cuad.	Error g.l	Error Med. de cuad.	F	p
TIEMPO	2	907,2081	159	1240,059	0,731584	0,482758
GRUPO	1	828,3732	159	1240,059	0,668011	0,414969
INTERACCIÓN	2	390,1969	159	1240,59	0,314660	0,730491

c) *Tabla de correlación intragrupos (Pearson)*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

GRUPO CONTROL			
VARIABLES	r	R	F
Cho.1/Cho.2	0,032339/ NS	1,045E-3	-
Cho.1/Cho.3	0,701675 / ***	0,492347	$y=71,84+.601x$
Cho.2/Cho.3	0,595957 / **	0,355164	$y=30,88+.845x$
GRUPO MELATONINA			
VARIABLES	r	R	F
Cho.1/Cho.2	0,858122 / ***	0,736373	$y=-12,55+1,098x$
Cho.1/Cho.3	0,885708 / ***	0,784478	$y=37,81+.8263x$
Cho.2/Cho.3	0,827595 / ***	0,684913	$y=81,01+.5849x$

Resultados

Tabla 4.32

Estadística inferencial. Variable: PROTEÍNAS TOTALES

a) *Tabla resumen de medias*

Grupo	Prot. totales 1ª Extracción	Prot. totales 2ª Extracción	Prot. totales 3ª Extracción
Control	7,334040	7,101750	6,952609
Melatonina	7,120061	7,018222	7,117815
Todos los grupos	7,212293	7,057529	7,041820

b) *Tabla de Análisis de la varianza de dos vías*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Variable	Efecto g.l	Efecto Med. de cuad.	Error g.l	Error Med. de cuad.	F	P
TIEMPO	2	0,591751	153	0,227810	2,597558	0,077736
GRUPO	1	0,076261	153	0,227810	0,334756	0,563722
INTERACCIÓN	2	0,485894	153	0,227810	2,132889	0,122005

c) *Tabla de correlación intragrupos (Pearson)*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

GRUPO CONTROL			
VARIABLES	r	R	F
PT.1/PT.2	0,30010 / NS	9,0065E-2	-
PT.1/PT.3	0,593706 / **	0,352486	$y=3,099+.5272x$
PT.2/PT.3	0,13298 / NS	1,7685E-2	-
GRUPO MELATONINA			
VARIABLES	r	R	F
PT.1/PT.2	0,12765 / NS	1,629E-2	-
PT.1/PT.3	0,536915 / **	0,288277	$y=3,803+.4646x$
PT.2/PT.3	0,532116 / **	0,283147	$y=3,611+.4941x$

Tabla 4.33

Estadística inferencial. Variable: AST (GOT)

a) *Tabla resumen de medias*

Grupo	AST 1ª Extracción	AST 2ª Extracción	AST 3ª Extracción
Control	23,53333	20,48000	21,16000
Melatonina	24,30303	22,35714	27,07407
Todos los grupos	23,93651	21,47170	24,23077

b) *Tabla de Análisis de la varianza de dos vías*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Variable	Efecto g.l	Efecto Med. de cuad.	Error g.l	Error Med. de cuad.	F	p
TIEMPO	2	121,8654	162	63,02665	1,933554	0,147957
GRUPO	1	338,6942	162	63,02665	5,373825	0,021691 *
INTERACCIÓN	2	100,7919	162	63,02665	1,599194	0,205232

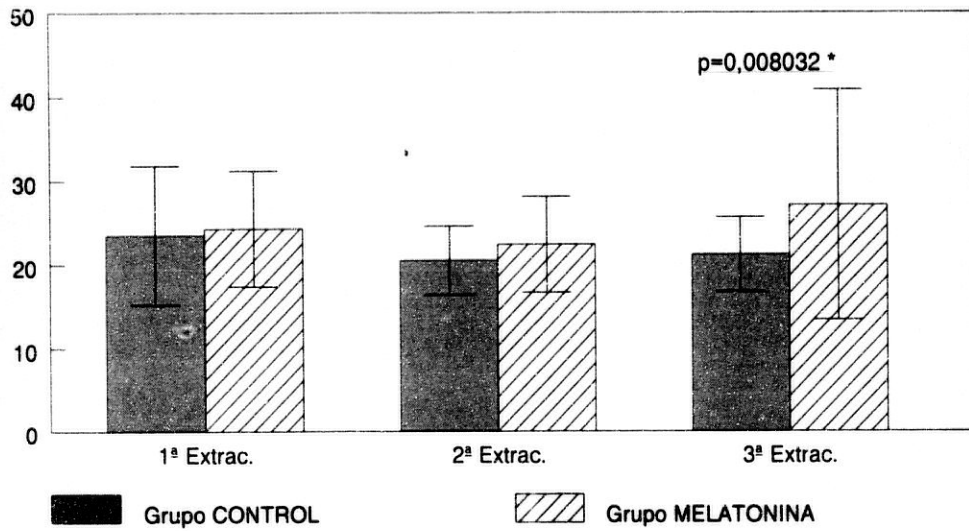
c) *Tabla de correlación intragrupos (Pearson)*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

GRUPO CONTROL			
VARIABLES	r	R	F
AST.1/AST.2	0,556413 / **	0,309595	$y=14,28+.263x$
AST.1/AST.3	-0,19417 / NS	3,770E-2	-
AST.2/AST.3	-0,01869 / NS	3 494E-4	-
GRUPO MELATONINA			
VARIABLES	r	R	F
AST.1/AST.2	0,596026 / ***	0,355246	$y=11,85+.4390x$
AST.1/AST.3	0,505620 / **	0,255651	$y=4,096+.9451x$
AST.2/AST.3	0,29611 / NS	8,768E-2	-

Fig. 4.23

Variable: AST

Comparación grupos CONTROL / MELATONINA

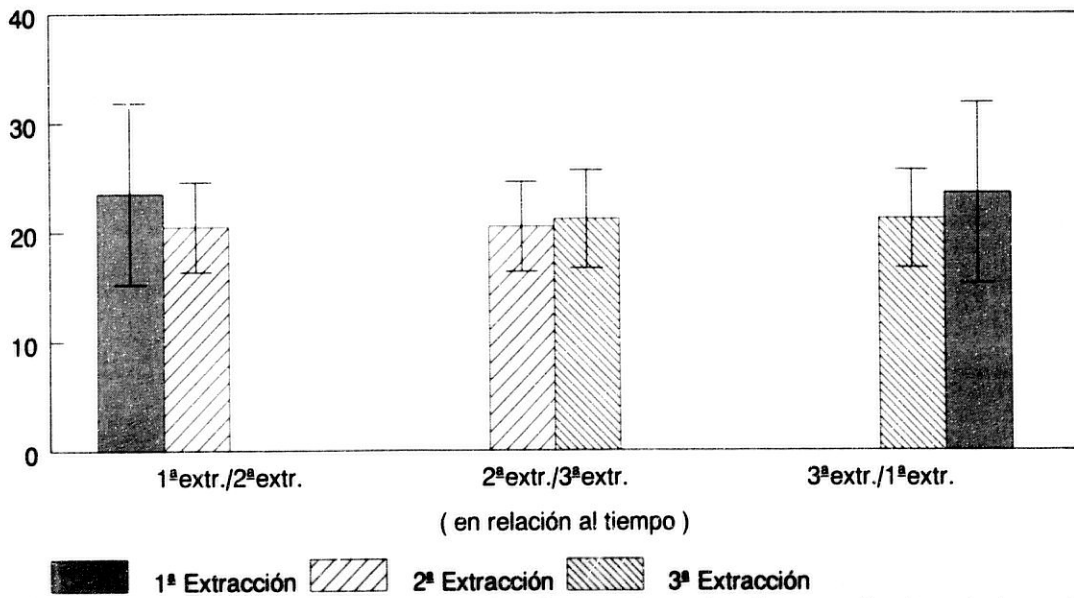


Evolución comparativa de los grupos control / melatonina en las tres determinaciones realizadas a lo largo del estudio.

Fig 4.24

Variable: AST

Evolución del grupo CONTROL

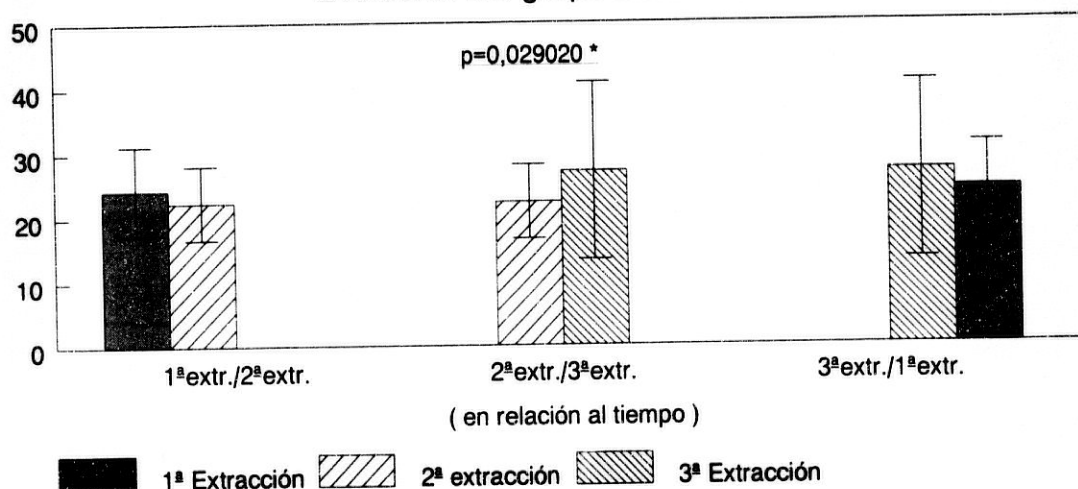


Evolución comparativa del grupo control en las tres determinaciones realizadas a lo largo del estudio (en función del tiempo).

Fig. 4.25

Variable: AST

Evolución del grupo MELATONINA



Evolución comparativa del grupo melatonina en las tres determinaciones realizadas a lo largo del estudio (en función del tiempo)

d) *Comparaciones posteriores del ANOVA (LSD)*

(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Claves de interpretación: TIEMPO: 1ª- 2ª- 3ª extracción

GRUPOS: C: control; M :melatonina

	1ª - C	1ª - M	2ª - C	2ª - M	3ª - C	3ª - M
1ª - C	-					
1ª - M	0,701237	-				
2ª - C	0,157460	0,071192	-			
2ª - M	0,573656	0,341529	0,391443	-		
3ª - C	0,271256	0,137347	0,762406	0,584434	-	
3ª - M	0,094638	0,180483	0,003200 *	0,029020 *	0,008032*	-

Resultados

Tabla 4.34

Estadística inferencial. Variable: ALT (GPT)

a) *Tabla resumen de medias*

Grupo	ALT 1ª Extracción	ALT 2ª Extracción	ALT 3ª Extracción
Control	19,96667	19,16000	17,83333
Melatonina	25,03030	22,92308	27,77778
Todos los grupos	22,61905	21,07843	23,09804

b) *Tabla de Análisis de la varianza de dos vías*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Variable	Efecto g.l	Efecto Med. de cuad.	Error g.l	Error Med. de cuad.	F	P
TIEMPO	2	46,052	159	277,2525	0,166101	0,847107
GRUPO	1	1595,805	159	277,2525	5,755784	0,017592 *
INTERACCIÓN	2	137,042	159	277,2525	0,494286	0,610941

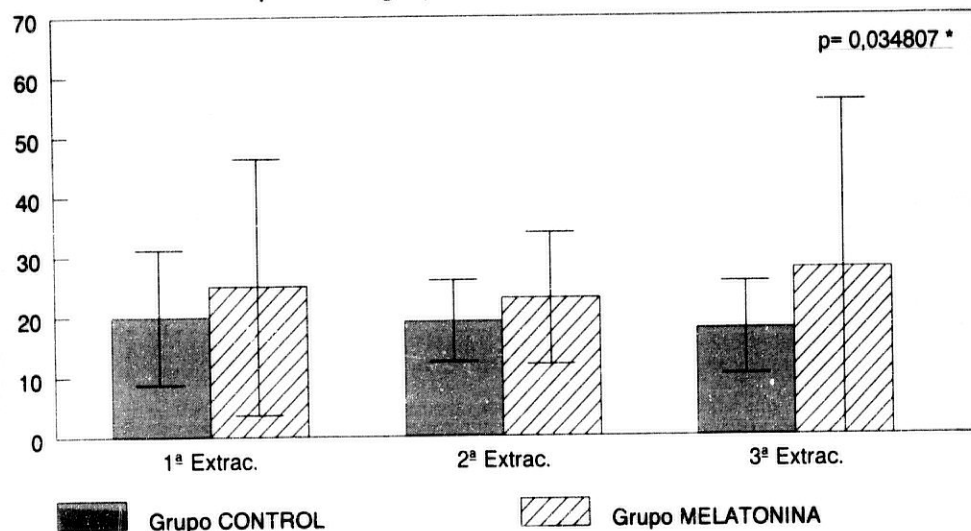
d) *Tabla de correlación intragrupos (Pearson)*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

GRUPO CONTROL			
VARIABLES	r	R	F
ALT.1/ALT.2	0,687692 / ***	0,472920	$y = 10,97 + 4,001x$
ALT.1/ALT.3	0,671669 / ***	0,451139	$y = 9,358 + 4,204x$
ALT.2/ALT.3	0,627190 / **	0,393367	$y = 5,570 + 6,410x$
GRUPO MELATONINA			
VARIABLES	r	R	F
ALT.1/ALT.2	0,677471 / ***	0,458966	$y = 14,91 + 3,121x$
ALT.1/ALT.3	0,944781 / ***	0,892611	$y = -2,722 + 1,164x$
ALT.2/ALT.3	0,656897 / **	0,431513	$y = -19,33 + 2,067x$

Fig. 4.26

Variable: ALT

Comparación grupos: CONTROL/MELATONINA

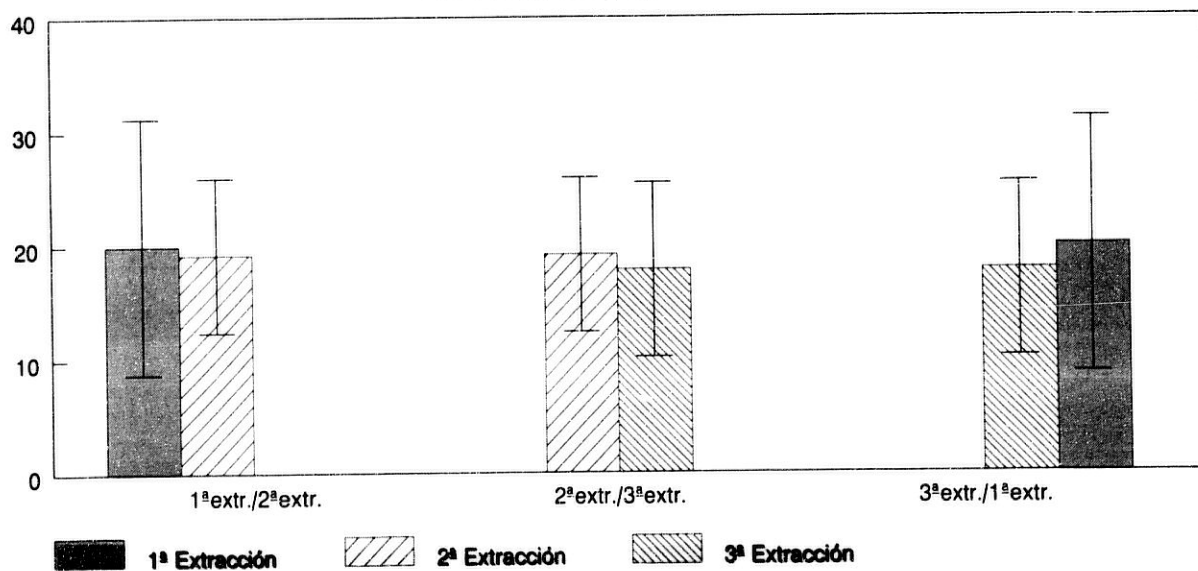


Evolución comparativa de los grupo : control / melatonina en las tres determinaciones realizadas a lo largo del estudio.

Fig 4.27

Variable: ALT

Evolución del grupo CONTROL



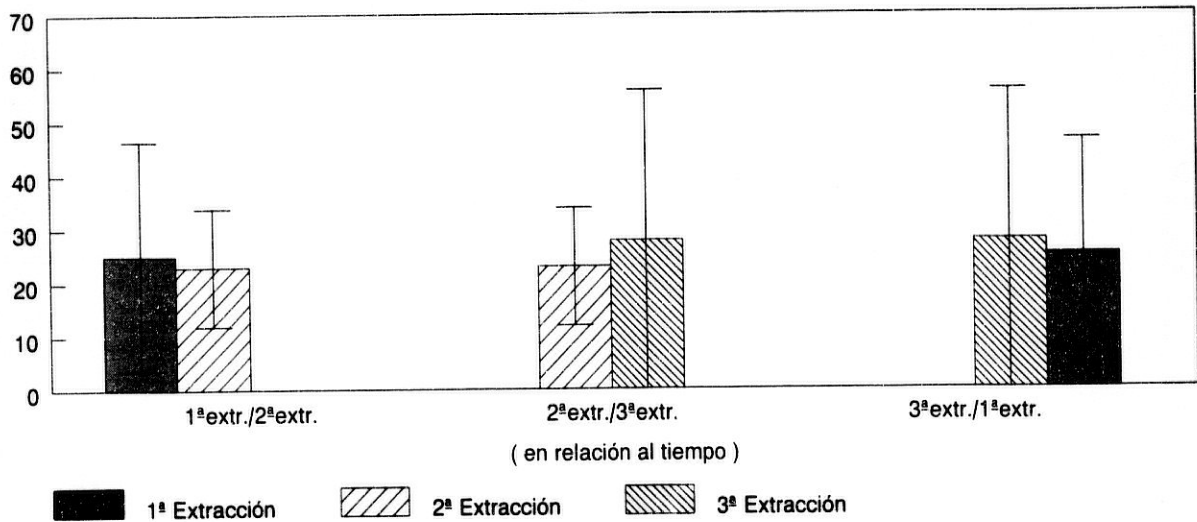
Evolución comparativa del grupo control en las tres determinaciones realizadas a lo largo del estudio (en función del tiempo).

Resultados

Fig. 4.28

Variable: ALT

Evolución del grupo MELATONINA



Evolución comparativa del grupo melatonina en las tres determinaciones realizadas a lo largo del estudio (en función del tiempo)

d) *Comparaciones posteriores del ANOVA (LSD)*

(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Claves de interpretación: TIEMPO: 1ª- 2ª- 3ª extracción

GRUPOS: C: control; M :melatonina

	1ª - C	1ª - M	2ª - C	2ª - M	3ª - C	3ª - M
1ª - C	-					
1ª - M	0,229796	-				
2ª - C	0,858245	0,185540	-			
2ª - M	0,508518	0,630041	0,420975	-		
3ª - C	0,640545	0,109129	0,780756	0,281842	-	
3ª - M	0,078912	0,525784	0,064067	0,290255	0,034807 *	-

Tabla 4.35

Estadística inferencial. Variable: CALCIO

a) *Tabla resumen de medias*

Grupo	Calcio 1ª Extracción	Calcio 2ª Extracción	Calcio 3ª Extracción
Control	9,61779	9,590840	9,484800
Melatonina	9,684606	9,551538	9,503370
Todos los grupos	9,653656	9,570804	9,494442

b) *Tabla de Análisis de la varianza de dos vías*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Variable	Efecto g.l	Efecto Med. de cuad.	Error g.l	Error Med. de cuad.	F	p
TIEMPO	2	0,342566	159	0,220656	1,552486	0,214933
GRUPO	1	0,009681	159	0,220656	0,043874	0,834358
INTERACCIÓN	2	0,0400549	159	0,220656	0,183765	0,832309

c) *Tabla de correlación intragrupos (Pearson)*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

GRUPO CONTROL			
VARIABLES	r	R	F
Cal.1/Cal.2	0,212159 / NS	4,50114E-2	-
Cal.1/Cal.3	0,320336 / NS	0,102615	-
Cal.2/Cal.3	0,034232 / NS	1,17182E-3	-
GRUPO MELATONINA			
VARIABLES	r	R	F
Cal.1/Cal.2	0,174530 / NS	0,030460	-
Cal.1/Cal.3	0,299981 / NS	8,99886E-2	-
Cal.2/Cal.3	0,110567 / NS	1,22250E-2	-

Resultados

Tabla 4.36

Estadística inferencial. Variable: VCM

a) *Tabla resumen de medias*

Grupo	VCM 1ª Extracción	VCM 2ª Extracción	VCM 3ª Extracción
Control	88,95403	89,12000	87,52840
Melatonina	89,63333	88,58600	87,09345
Todos los grupos	89,29368	88,85300	87,29481

b) *Tabla de Análisis de la varianza de dos vías*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Variable	Efecto g.l	Efecto Med. de cuad.	Error g.l	Error Med. de cuad.	F	p
TIEMPO	2	59,96493	158	15,78589	3,798640	0,024474 *
GRUPO	1	0,38239	158	15,78589	0,024224	0,876516
INTERACCIÓN	2	6,46415	158	15,78589	0,409489	0,664692

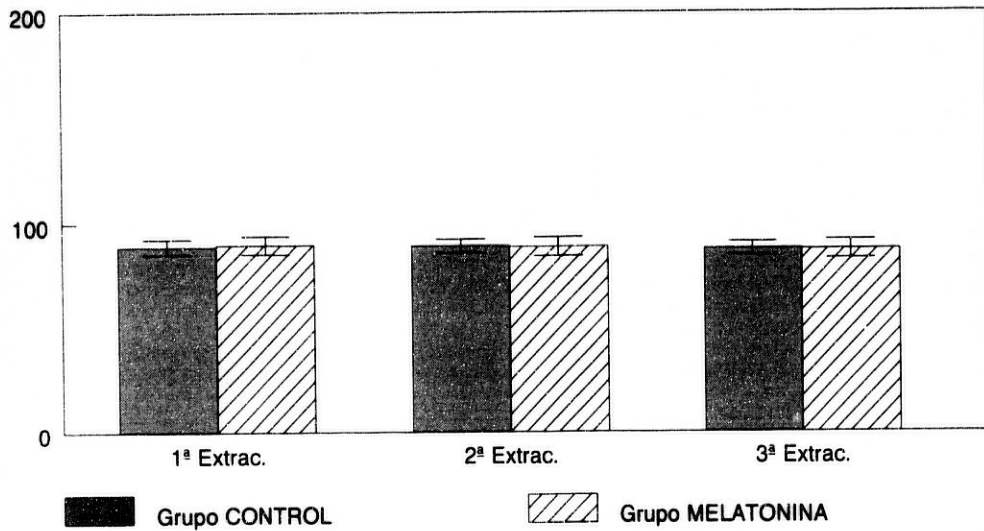
c) *Tabla de correlación intragrupos (Pearson)*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

GRUPO CONTROL			
VARIABLES	r	R	F
VCM.1/VCM.2	0,768721 / ***	0,590931	$y=19,35+ ,7769x$
VCM.1/VCM.3	0,754466 / ***	0,569218	$y=23,69+ ,7156x$
VCM.2/VCM.3	0,733354 / ***	0,537808	$y=24,96+ ,7027x$
GRUPO MELATONINA			
VARIABLES	r	R	F
VCM.1/VCM.2	0,885834 / ***	0,784701	$y=2,607+ ,9555x$
VCM.1/VCM.3	0,833046 / ***	0,693965	$y=7,862+ ,8882x$
VCM.2/VCM.3	0,864472 / ***	0,747311	$y=2,868+ ,9566x$

Fig. 4.29

Variable: VCM

Comparación grupos: CONTROL/MELATONINA

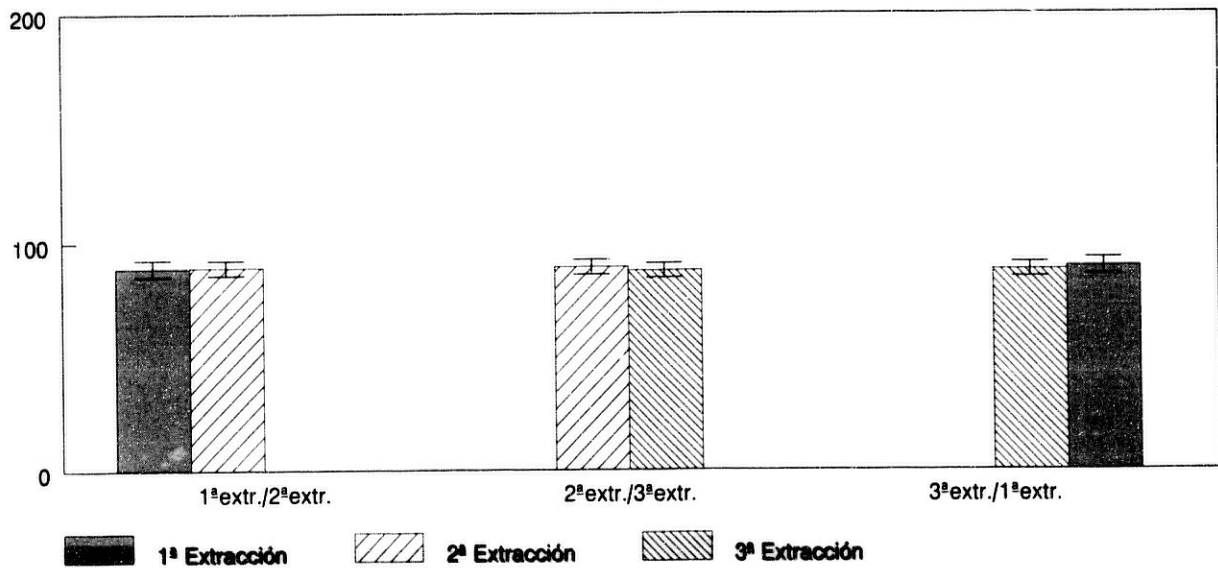


Evolución comparativa de los grupos control / melatonina en las tres determinaciones realizadas a lo largo del estudio.

Fig 4.30

Variable: VCM

Evolución del grupo CONTROL



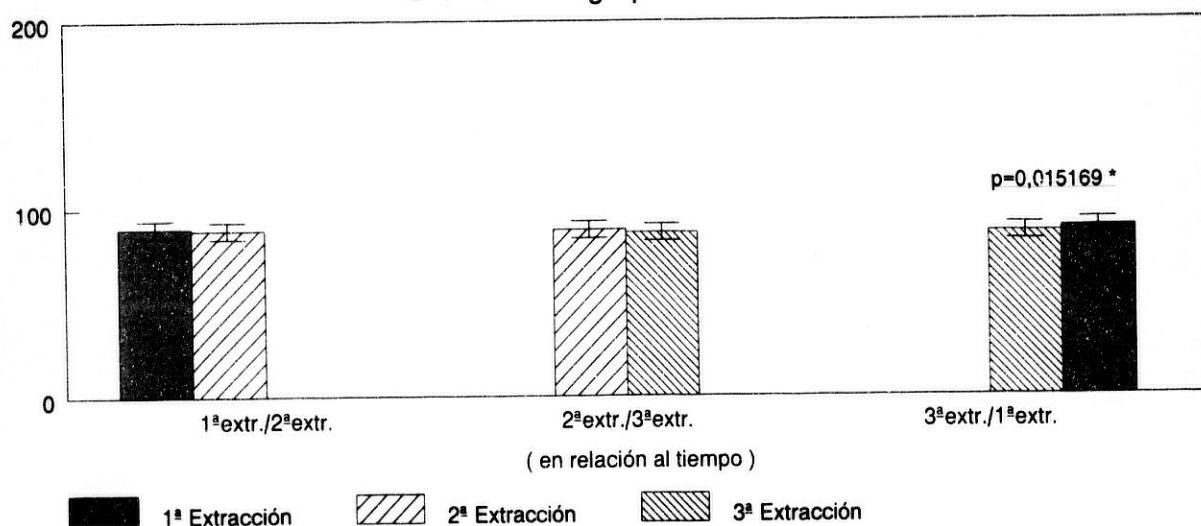
Evolución comparativa del grupo control en las tres determinaciones realizadas a lo largo del estudio (en función del tiempo).

Resultados

Fig. 4.31

Variable: VCM

Evolución del grupo MELATONINA



Evolución comparativa del grupo melatonina en las tres determinaciones realizadas a lo largo del estudio (en función del tiempo)

d) Comparaciones posteriores del ANOVA (LSD)

(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Claves de interpretación: TIEMPO: 1ª- 2ª- 3ª extracción

GRUPOS: C: control; M :melatonina

	1ª - C	1ª - M	2ª - C	2ª - M	3ª - C	3ª - M
1ª - C	-					
1ª - M	0,508450	-				
2ª - C	0,877168	0,633946	-			
2ª - M	0,731923	0,331005	0,634174	-		
3ª - C	0,187151	0,52144	0,158563	0,348738	-	
3ª - M	0,074092	0,015169 *	0,063442	0,171048	0,688904	-

Tabla 4.37

Estadística inferencial. Variable: **ÁCIDO ÚRICO**a) *Tabla resumen de medias*

Grupo	Ac. Úrico 1ª Extracción	Ac. Úrico 2ª Extracción	Ac. Úrico 3ª Extracción
Control	4,690913	4,660087	4,294583
Melatonina	5,180069	5,228321	5,329037
Todos los grupos	4,963712	4,972059	4,842235

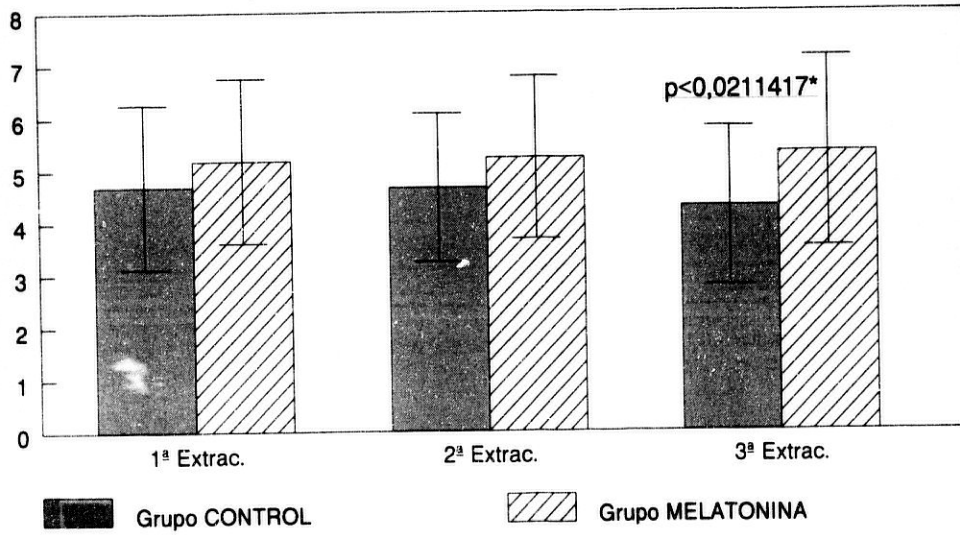
b) *Tabla de Análisis de la varianza de dos vías*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Variable	Efecto g.l	Efecto Med. de cuad.	Error g.l	Error Med. de cuad.	F	p
TIEMPO	2	0,27870	148	2,514691	0,110829	0,895166
GRUPO	1	18,55280	148	2,514691	7,377762	0,007390 *
INTERACCIÓN	2	1,10518	148	2,514691	0,439490	0,645203

c) *Tabla de correlación intragrupos (Pearson)*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

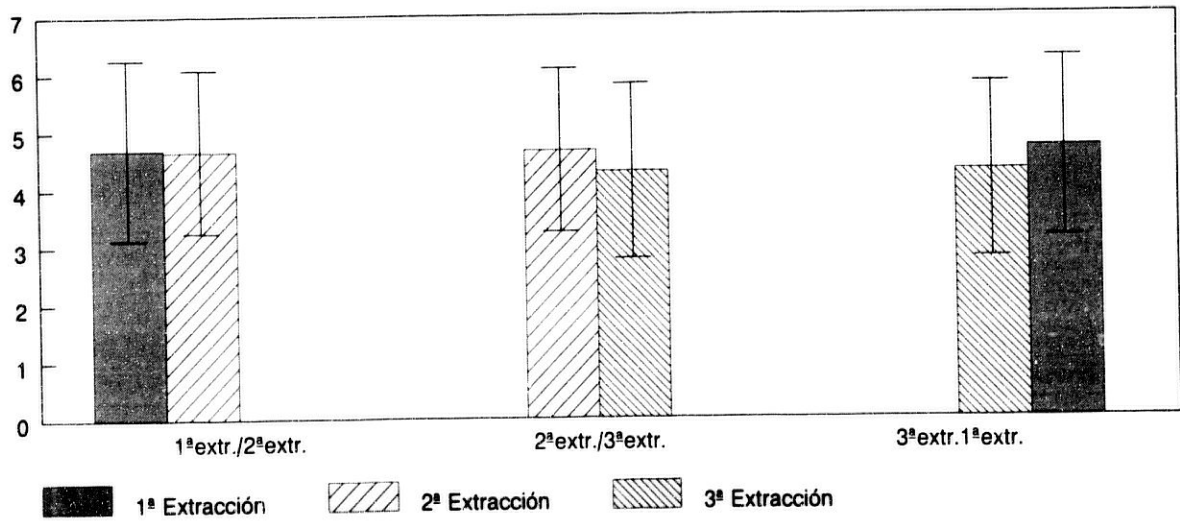
VARIABLES	GRUPO CONTROL		
	r	R	F
Úric.1/Úric.2	0,717961 / ***	0,515467	$y = 2,048 + ,5906x$
Úric.1/Úric.3	0,929877 / ***	0,864667	$y = ,8390 + ,7719x$
Úric.2/Úric.3	0,695792 / **	0,484126	$y = ,7328 + ,7800x$
VARIABLES	GRUPO MELATONINA		
	r	R	F
Úric.1/Úric.2	0,901268 / ***	0,812284	$y = ,6724 + ,8782x$
Úric.1/Úric.3	0,881485 / ***	0,777015	$y = -,2570 + 1,061x$
Úric.2/Úric.3	0,875969 / ***	0,767321	$y = -,0532 + ,9979x$

Fig. 4.32
Variable: Acido úrico
Comparación grupos CONTROL/MELATONINA



Evolución comparativa de los grupos control / melatonina en las tres determinaciones realizadas a lo largo del estudio.

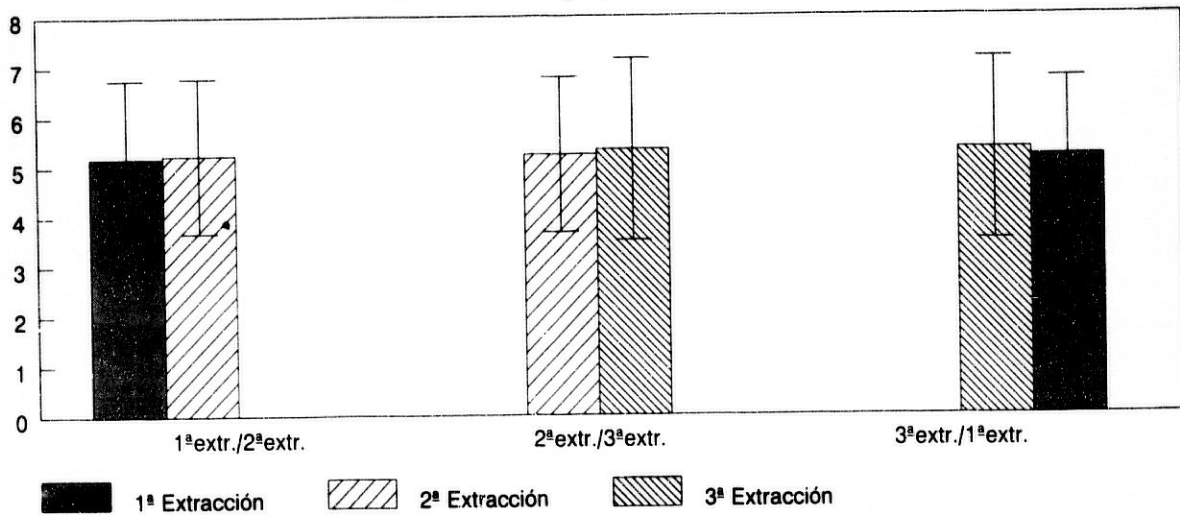
Fig 4.33
Variable: Acido úrico
Evolución del grupo CONTROL



Evolución comparativa del grupo control en las tres determinaciones realizadas a lo largo del estudio (en función del tiempo).

Fig. 4.34

Variable: Acido úrico
Evolución del grupo MELATONINA



Evolución comparativa del grupo melatonina en las tres determinaciones realizadas a lo largo del estudio (en función del tiempo)

d) *Comparaciones posteriores del ANOVA (LSD)*

(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Claves de interpretación: TIEMPO: 1ª- 2ª- 3ª extracción

GRUPOS: C: control; M :melatonina

	1ª - C	1ª - M	2ª - C	2ª - M	3ª - C	3ª - M
1ª - C	-					
1ª - M	0,271058	-				
2ª - C	0,947530	0,242131	-			
2ª - M	0,230412	0,908722	0,204895	-		
3ª - C	0,393098	0,044820 *	0,430852	0,035955 *	-	
3ª - M	0,158248	0,725887	0,139231	0,814170	0,021417 *	-

Resultados

Tabla 4.38

Estadística inferencial. Variable: ALBÚMINA

a) *Tabla resumen de medias*

Grupo	Albúmina 1ª Extracción	Albúmina 2ª Extracción	Albúmina 3ª Extracción
Control	4,517318	4,452500	4,414857
Melatonina	4,501069	4,506714	4,696231
Todos los grupos	4,508078	4,480268	4,570511

b) *Tabla de Análisis de la varianza de dos vías*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Variable	Efecto g.l	Efecto Med. de cuad.	Error g.l	Error Med. de cuad.	F	p
TIEMPO	2	0,066824	133	0,150559	0,443837	0,642516
GRUPO	1	0,362154	133	0,150559	2,405398	0,123294
INTERACCIÓN	2	0,302015	133	0,150559	2,005957	0,138581

c) *Tabla de correlación intragrupos (Pearson)*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

GRUPO CONTROL			
VARIABLES	r	R	F
Alb.1/Alb.2	0,235417 / NS	5,54211E-2	-
Alb.1/Alb.3	0,063510 / NS	0,004033	-
Alb.2/Alb.3	0,043140 / NS	0,001861	-
GRUPO MELATONINA			
VARIABLES	r	R	F
Alb.1/Alb.2	0,485643 / *	0,235849	$y = ,3238 + ,9216x$
Alb.1/Alb.3	0,397784 / NS	0,158232	-
Alb.2/Alb.3	0,022299 / NS	4,972E-4	-

Tabla 4.39

Estadística inferencial. Variable: ALP (FOSFATASA ALCALINA)

a) *Tabla resumen de medias*

Grupo	ALP 1ª Extracción	ALP 2ª Extracción	ALP 3ª Extracción
Control	131,7391	138,0400	133,7391
Melatonina	143,8276	135,0741	136,4074
Todos los grupos	138,4808	136,5000	135,1800

b) *Tabla de Análisis de la varianza de dos vías*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Variable	Efecto g.l	Efecto Med. de cuad.	Error g.l	Error Med. de cuad.	F	p
TIEMPO	2	59,9476	147	1823,036	0,032883	0,967659
GRUPO	1	478,3535	147	1823,036	0,262394	0,609249
INTERACCIÓN	2	625,0807	147	1823,036	0,342879	0,710290

c) *Tabla de correlación intragrupos (Pearson)*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

GRUPO CONTROL			
VARIABLES	r	R	F
ALP.1/ALP.2	0,848178 / ***	0,719405	$y = 33,44 + 7887x$
ALP.1/ALP.3	0,781671 / ***	0,611009	$y = 10,30 + 8588x$
ALP.2/ALP.3	0,820631 / ***	0,673435	$y = -17,18 + 1,108x$
GRUPO MELATONINA			
VARIABLES	r	R	F
ALP.1/ALP.2	0,852485 / ***	0,726730	$y = 32,97 + 7400x$
ALP.1/ALP.3	0,848179 / ***	0,719407	$y = 1,941 + 9528x$
ALP.2/ALP.3	0,859002 / ***	0,737884	$y = -12,04 + 1,114x$

Resultados

Tabla 4.40

Estadística inferencial. Variable: LDH (LÁCTICO DESHIDROGENASA)

a) *Tabla resumen de medias*

Grupo	LDH 1ª Extracción	LDH 2ª Extracción	LDH 3ª Extracción
Control	404,7391	307,8800	337,4583
Melatonina	334,0690	303,2593	373,1429
Todos los grupos	365,3269	305,4808	356,6731

b) *Tabla de Análisis de la varianza de dos vías*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Variable	Efecto g.l	Efecto Med. de cuad.	Error g.l	Error Med. de cuad.	F	p
TIEMPO	2	58161,64	150	16853,68	3,450976	0,034255 *
GRUPO	1	6750,46	150	16853,68	0,400533	0,527778
INTERACCIÓN	2	37100,89	150	16853,68	2,201353	0,114216

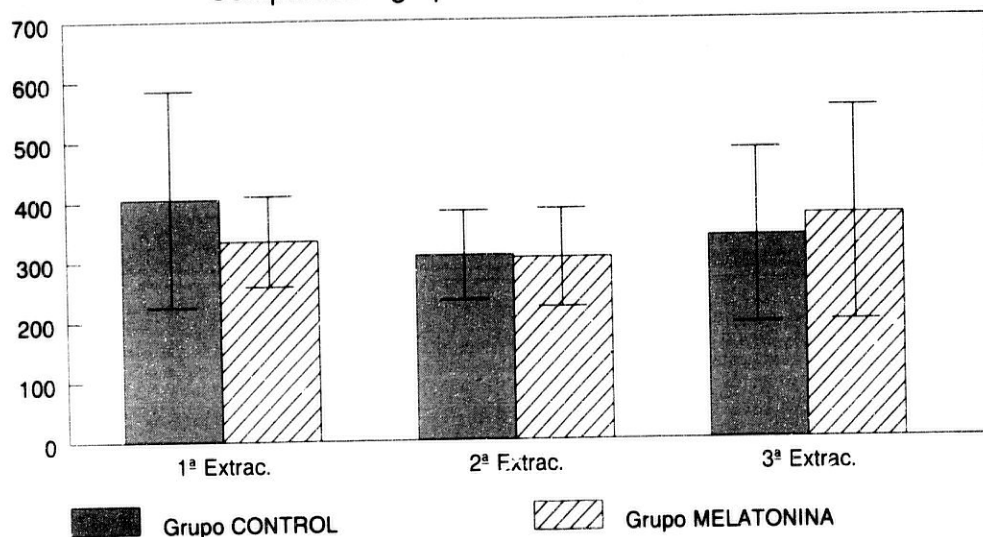
c) *Tabla de correlación intragrupos (Pearson)*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

GRUPO CONTROL			
VARIABLES	r	R	F
LDH.1/LDH.2	0,470674 / *	0,221534	$y=235,+.163x$
LDH.1/LDH.3	-0,10218 / NS	1,044E-2	-
LDH.2/LDH.3	0,560152 / **	0,313770	$y=7,48+1,04x$
GRUPO MELATONINA			
VARIABLES	r	R	F
LDH.1/LDH.2	0,254023 / NS	6,45276E-2	-
LDH.1/LDH.3	0,065241 / NS	4,25638E-3	-
LDH.2/LDH.3	-0,122525 / NS	1,50123E-2	-

Fig. 4.35

Variable: LDH

Comparación grupos: CONTROL/MELATONINA

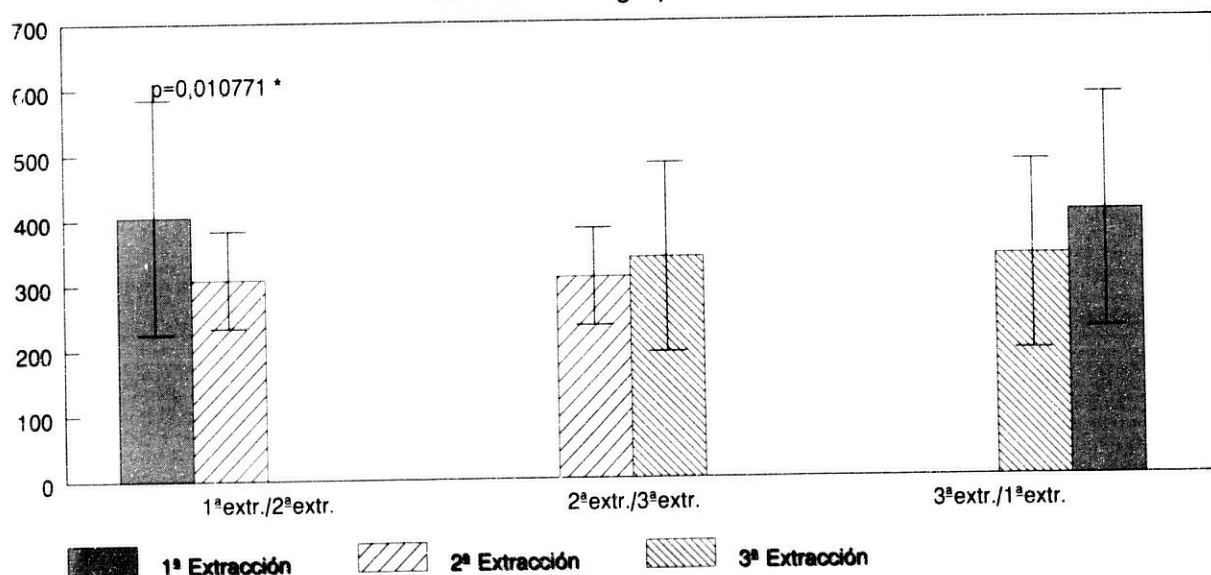


Evolución comparativa de los grupos control / melatonina en las tres determinaciones realizadas a lo largo del estudio.

Fig 4.36

Variable: LDH

Evolución del grupo CONTROL



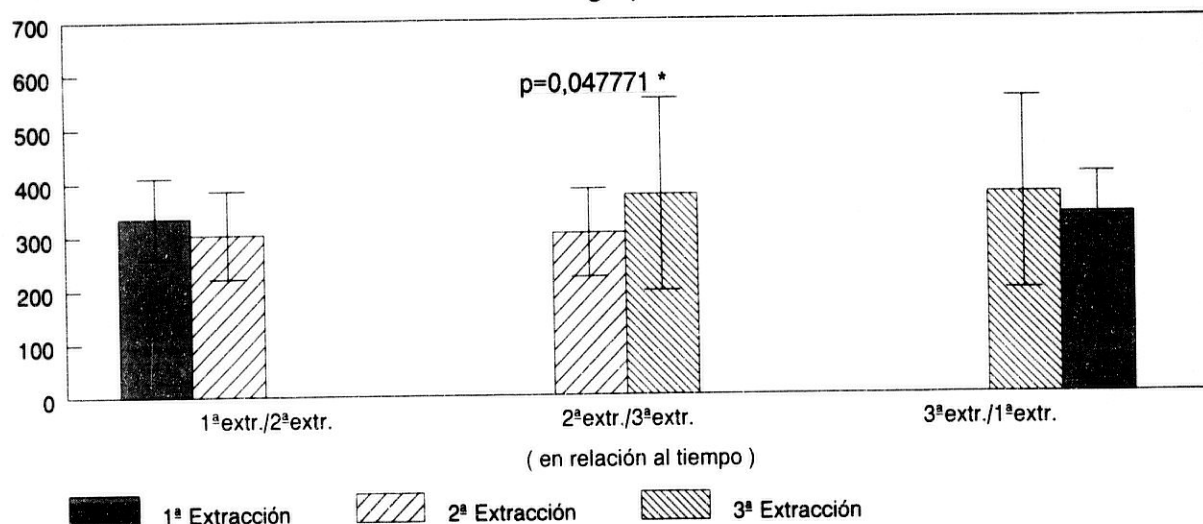
Evolución comparativa del grupo control en las tres determinaciones realizadas a lo largo del estudio (en función del tiempo).

Resultados

Fig. 4.37

Variable: LDH

Evolución del grupo MELATONINA



Evolución comparativa del grupo melatonina en las tres determinaciones realizadas a lo largo del estudio (en función del tiempo)

d) *Comparaciones posteriores del ANOVA (LSD)*

(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Claves de interpretación: TIEMPO: 1ª- 2ª- 3ª extracción

GRUPOS: C: control; M :melatonina

	1ª - C	1ª - M	2ª - C	2ª - M	3ª - C	3ª - M
1ª - C	-					
1ª - M	0,053087	-				
2ª - C	0,010771 *	0,460960	-			
2ª - M	0,006600 *	0,376276	0,898133	-		
3ª - C	0,077746	0,924751	0,426556	0,349236	-	
3ª - M	0,388496	0,257767	0,069693	0,047771 *	0,324679	-

Tabla 4.41

Estadística inferencial. Variable: GLUCOSA

a) *Tabla resumen de medias*

Grupo	Glucosa 1ª Extracción	Glucosa 2ª Extracción	Glucosa 3ª Extracción
Control	90,17857	94,88000	93,12000
Melatonina	88,33333	91,85714	88,66667
Todos los grupos	89,22414	93,28302	90,80769

b) *Tabla de Análisis de la varianza de dos vías*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Variable	Efecto g.l	Efecto Med. de cuad.	Error g.l	Error Med. de cuad.	F	p
TIEMPO	2	235,5334	157	438,6336	0,536971	0,585586
GRUPO	1	391,7468	157	438,6336	0,893107	0,346089
INTERACCIÓN	2	23,2951	157	438,6336	0,053108	0,948294

c) *Tabla de correlación intragrupos (Pearson)*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

GRUPO CONTROL			
VARIABLES	r	R	F
Gluc.1/Gluc.2	0,326092 / NS	0,106335	-
Gluc.1/Gluc.3	0,475332 / *	0,225940	$y=69,23+2,660x$
Gluc.2/Gluc.3	0,747441 / ***	0,558668	$y=23,59+7,641x$
GRUPO MELATONINA			
VARIABLES	r	R	F
Gluc.1/Gluc.2	0,418010 / *	0,174732	$y=41,38+5,825x$
Gluc.1/Gluc.3	0,100930 / NS	0,010186	-
Gluc.2/Gluc.3	0,791538 / ***	0,626532	$y=-2,483+1,003x$

Resultados

Tabla 4.42

Estadística inferencial. Variable: TRIGLICÉRIDOS

a) *Tabla resumen de medias*

Grupo	Triglic. 1ª Extracción	Triglic. 2ª Extracción	Triglic. 3ª Extracción
Control	129,6818	130,6316	104,0455
Melatonina	112,0952	119,6667	118,0000
Todos los grupos	121,0930	124,8750	111,3261

b) *Tabla de Análisis de la varianza de dos vías*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Variable	Efecto g.l	Efecto Med. de cuad.	Error g.l	Error Med. de cuad.	F	p
TIEMPO	2	2285,730	123	6886,525	0,331913	0,718190
GRUPO	1	759,759	123	6886,525	0,110325	0,740339
INTERACCIÓN	2	3082,343	123	6886,525	0,447590	0,640203

c) *Tabla de correlación intragrupos (Pearson)*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

GRUPO CONTROL			
VARIABLES	r	R	F
TG.1/TG.2	0,850742 / ***	0,723761	$y = 15,74 + ,976x$
TG.1/TG.3	0,944757 / ***	0,892565	$y = 1,821 + ,989x$
TG.2/TG.3	0,306123 / NS	9,371E-2	-
GRUPO MELATONINA			
VARIABLES	r	R	F
TG.1/TG.2	0,642772 / *	0,413155	$y = 9,451 + 1,253x$
TG.1/TG.3	0,972056 / ***	0,944892	$y = 22,49 + ,8184x$
TG.2/TG.3	0,339969/NS	0,11557	-

Tabla 4.43

Estadística inferencial. Variable: FÓSFORO

a) *Tabla resumen de medias*

Grupo	Fósforo 1ª Extracción	Fósforo 2ª Extracción	Fósforo 3ª Extracción
Control	3,313333	3,685240	3,363750
Melatonina	3,275690	3,562840	3,150407
Todos los grupos	3,292736	3,624040	3,250804

b) *Tabla de Análisis de la varianza de dos vías*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Variable	Efecto g.l	Efecto Med. de cuad.	Error g.l	Error Med. de cuad.	F	p
TIEMPO	2	2,001917	148	0,396828	5,044802	0,007595 *
GRUPO	1	0,563503	148	0,396828	1,420019	0,235308
INTERACCIÓN	2	0,100208	148	0,396828	0,252523	0,777173

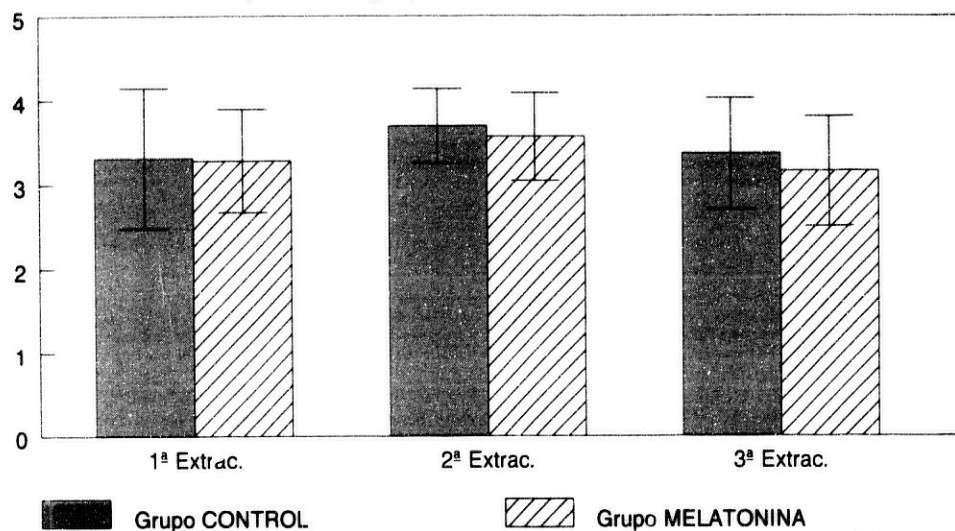
c) *Tabla de correlación intragrupos (Pearson)*
(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

GRUPO CONTROL			
VARIABLES	r	R	F
Fosf.1/Fosf.2	-.044998 / NS	2,02482E-3 / NS	-
Fosf.1/Fosf.3	.157573 / NS	2,48292E-2 / NS	-
Fosf.2/Fosf.3	.325134 / NS	.105712 / NS	-
GRUPO MELATONINA			
VARIABLES	r	R	F
Fosf.1/Fosf.2	.173132 / NS	2,99746E-2 / NS	-
Fosf.1/Fosf.3	.364201 / NS	.132642 / NS	-
Fosf.2/Fosf.3	-.023451 / NS	5,49949E-4 / NS	-

Fig. 4.38

Variable: Fósforo

Comparación grupos: CONTROL/MELATONINA

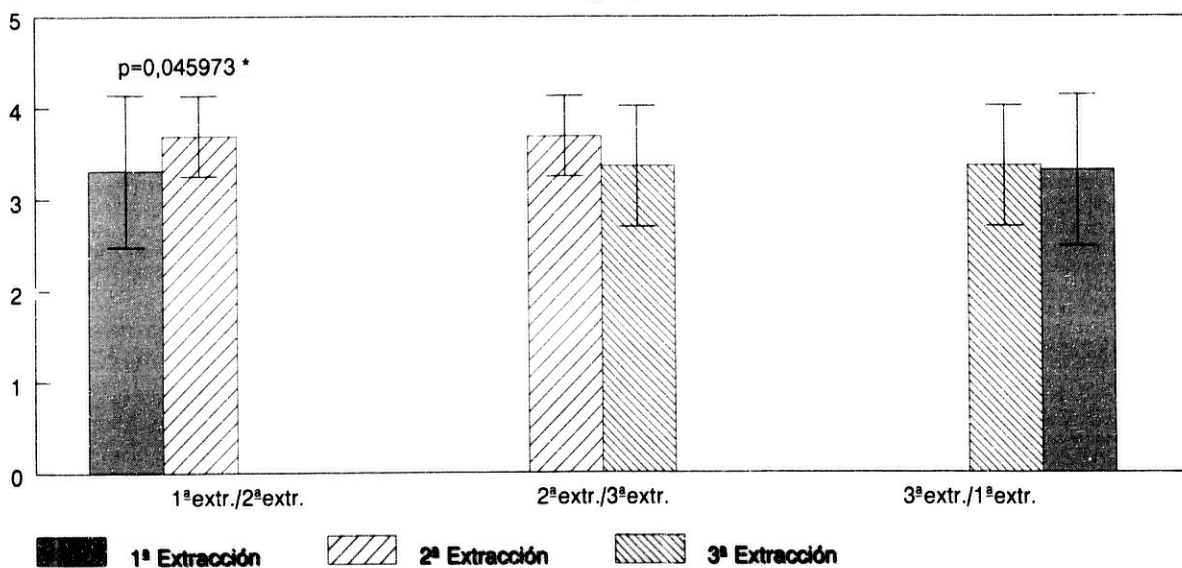


Evolución comparativa de los grupos control / melatonina en las tres determinaciones realizadas a lo largo del estudio.

Fig 4.39

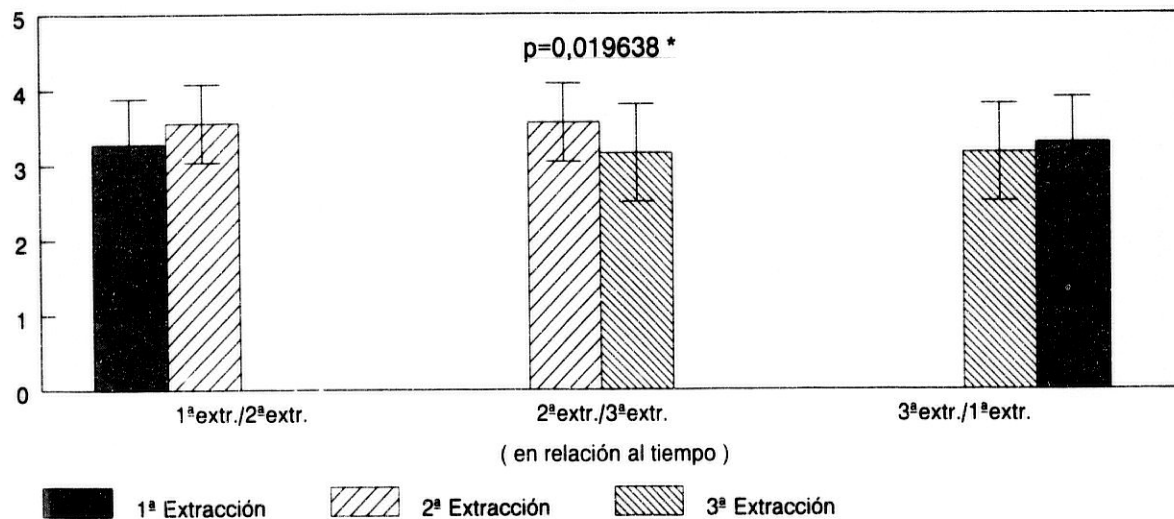
Variable: Fósforo

Evolución del grupo CONTROL



Evolución comparativa del grupo control en las tres determinaciones realizadas a lo largo del estudio (en función del tiempo).

Fig. 4.40
Variable: Fósforo
Evolución del grupo MELATONINA



Evolución comparativa del grupo melatonina en las tres determinaciones realizadas a lo largo del estudio (en función del tiempo)

d) Comparaciones posteriores del ANOVA (LSD)

(Efectos significativos señalados a $p < 0,05$)

Claves de interpretación: TIEMPO: 1ª- 2ª- 3ª extracción

GRUPOS: C: control; M :melatonina

	1ª - C	1ª - M	2ª - C	2ª - M	3ª - C	3ª - M
1ª - C	-					
1ª - M	0,828857	-				
2ª - C	0,045973 *	0,021356 *	-			
2ª - M	0,167836	0,096984	0,527654	-		
3ª - C	0,781979	0,613205	0,085264	0,27053	-	
3ª - M	0,358072	0,458260	0,003130 *	0,019638 *	0,229281	-

Resultados

A modo de resumen, en las figuras 4.41 a 4.46, representamos un perfil evolutivo de los datos correspondientes a las variables que mostraron diferencias significativas.

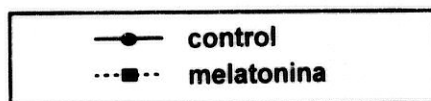


Fig.4.41; variable: AST, evolución de medias a lo largo del tiempo.

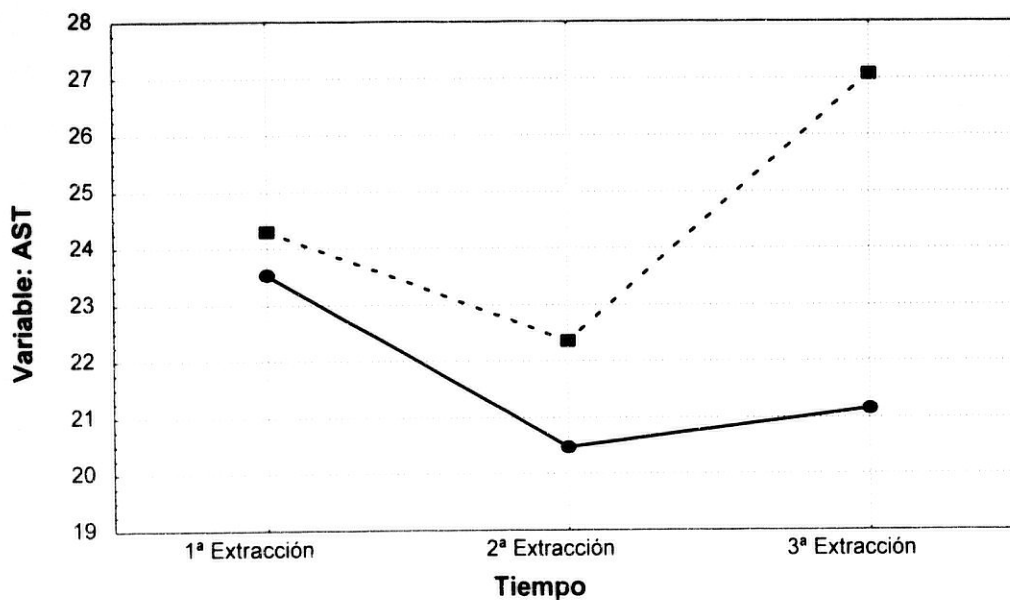


Fig.4.42; variable: ALT, evolución de medias a lo largo del tiempo.

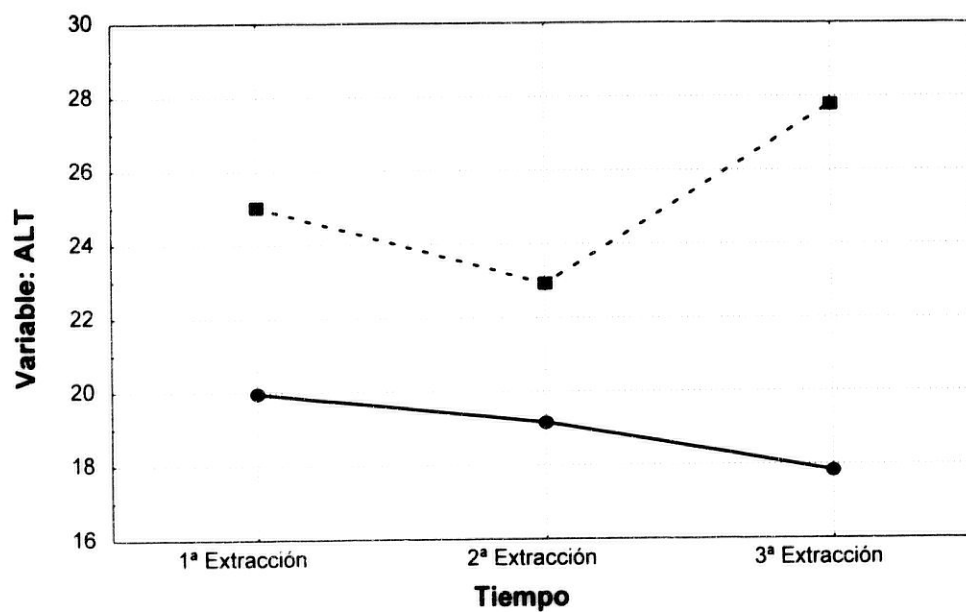


Fig.4.43; variable:VCM, evolución de medias a lo largo del tiempo.

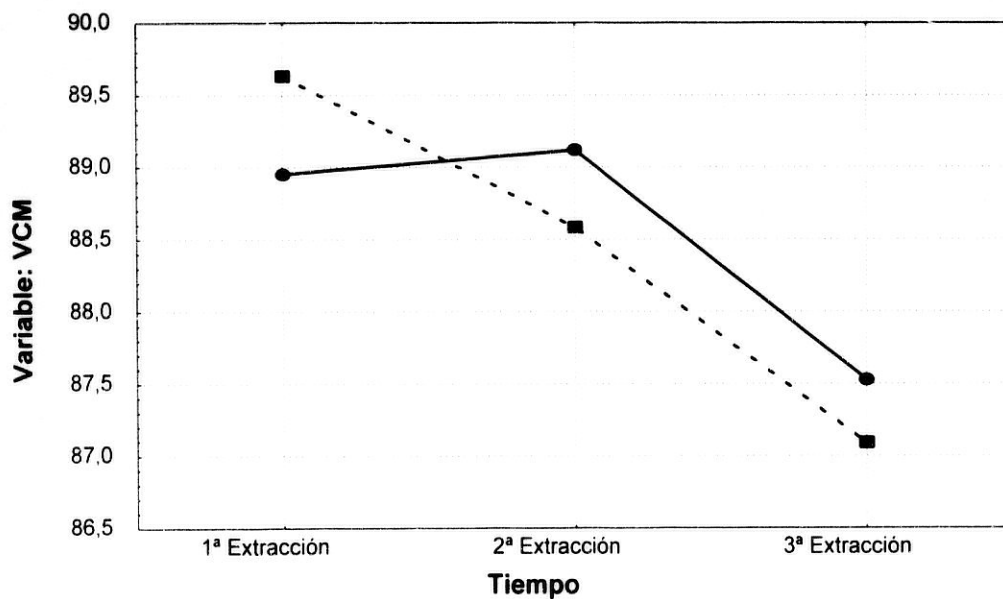


Fig.4.44; variable: ácido úrico, evolución de medias a lo largo del tiempo.

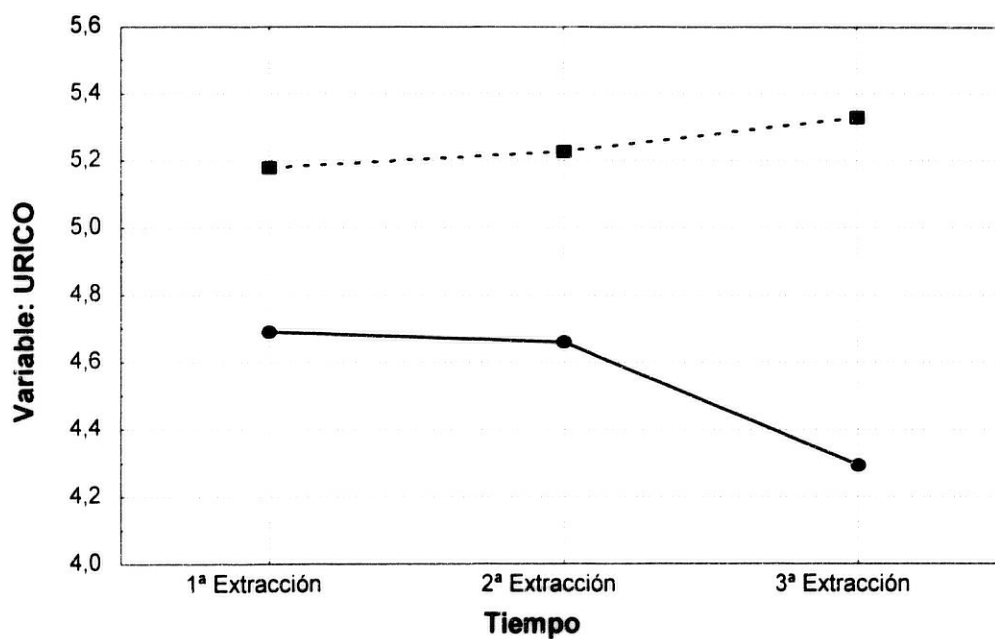


Fig 4.45; variable: LDH, evolución de medias a lo largo del tiempo.

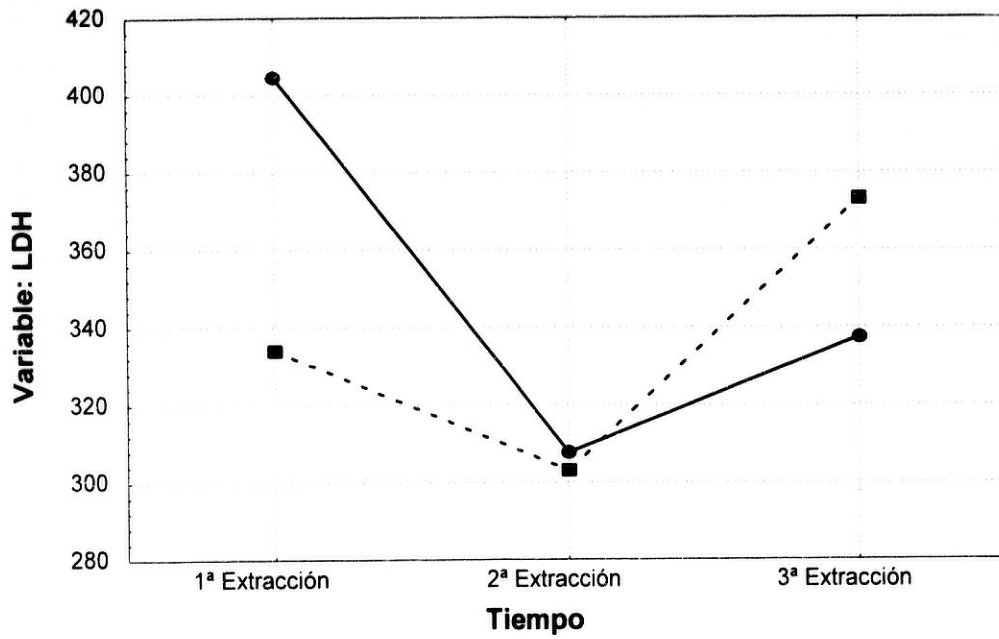
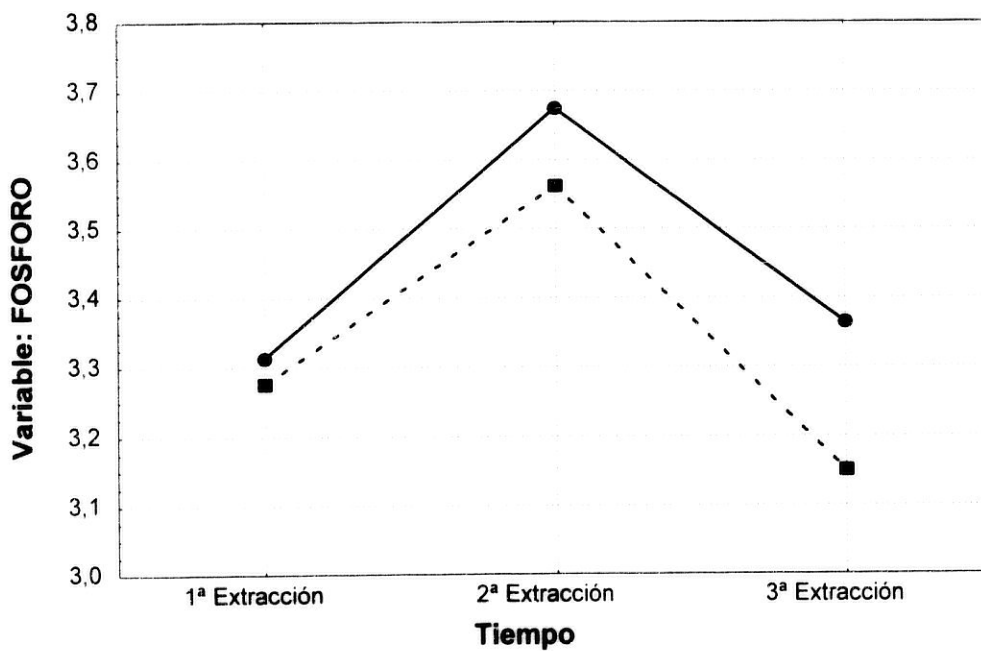


Fig.4.46; variable: fósforo, evolución de medias a lo largo del tiempo.



En las tablas 4.44 a 4.61, presentamos los datos correspondientes a las correlaciones entre distintas variables, tanto en el grupo control como en el grupo melatonina.

Como se puede apreciar, en la parte superior se expresan los datos correspondientes al GRUPO CONTROL (con el valor de r , R así como sus niveles de significación); así como bajo la última columna de la derecha la ecuación que mejor se ajusta a la nube de puntos de la distribución.

Cuando encontramos significación estadística (nivel superior al 5%; $p < 0,05$) realizamos la representación gráfica de la nube de puntos, la ecuación y recta de regresión que mejor ajusta la nube, así como los límites de confianza (gráficas) al 95%. (Figuras 4.47 a 4.70).

En la parte inferior, se expresan, de igual forma los mismos datos pero referidos al GRUPO MELATONINA.

Resultados

Tabla 4.44
Estadística inferencial.
Correlación intragrupos (Pearson)
3ª EXTRACCIÓN
Variabes:
HEMATÍES/ AST- ALBÚMINA- ÁCIDO ÚRICO

a) Grupo Control

Hematies / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
4.723.000 / 21	515701,1 / 4,5	0,158202 / NS	0,025028	-

Hematies / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
4.696.667 / 4,41	515.638,8 / 0,31	-0,07993 / NS	0,006389	-

Hematies / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
4.730.417 / 4,28	525.501,7 / 1,5	0,584810 / **	0,342003	$y=-3,72+0,00000169x$

b) Grupo Melatonina

Hematies / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
4.874.815 / 27	441.207,9 / 13,7	7.367395 / NS	0,134979	-

Hematies / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
4.868.846 / 4,70	448.852,5 / 0,5	0,011919 / NS	0,000142	-

Hematies / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
4.874.815 / 5,33	441.207,9 / 1,8	0,662316 / ***	0,438662	$y=-8,019+0,000003x$

Fig. 4.47

Correlación significativa entre hematíes y ácido úrico (en la 3ª determinación), para el grupo control; con $p = 0,002687$.

CORRELACION HEMATIES/ AC.URICO
 $Y(\text{Ac úrico}) = -3,722 + ,00000 * X(\text{hematies})$
 $r = ,58481$
Grupo control

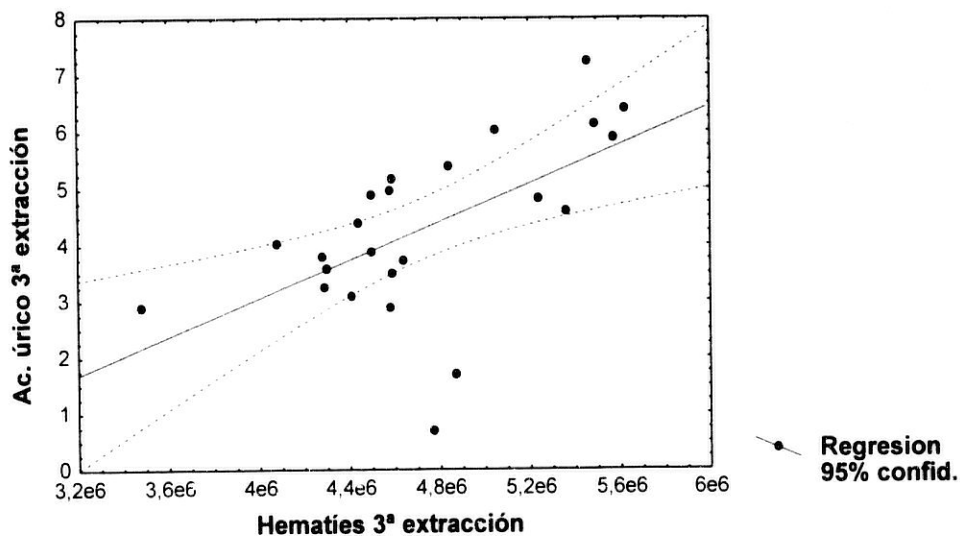
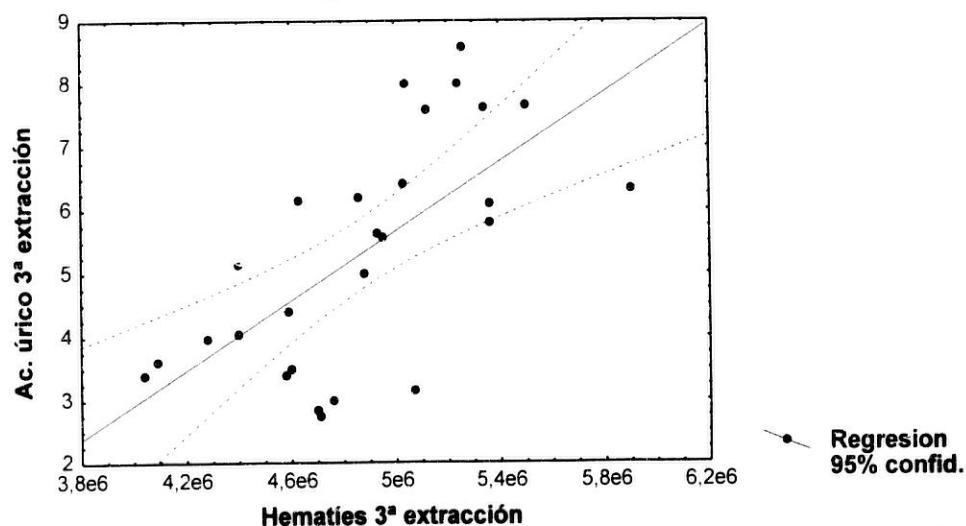


Fig. 4.48

Correlación significativa entre hematíes y ácido úrico (en la 3ª determinación), para el grupo melatonina; con $p = 0,000168$.

CORRELACION HEMATIES/AC URICO
 $Y(\text{Ac úrico}) = -8,019 + ,00000 * X(\text{hematies})$
 $r = ,66232$
Grupo melatonina



Resultados

Tabla 4.45
Estadística inferencial.
Correlación intragrupos (Pearson)
3ª EXTRACCIÓN
VARIABLES:
HEMOGLOBINA / AST- ALBÚMINA- ÁCIDO ÚRICO

a) Grupo Control

Hemoglobina / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
14,32 / 21,16	1,60 / 4,49	0,119404 / NS	0,014257	-

Hemoglobina / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
14,31 / 4,40	1,55 / 0,31	-0,013753 / NS	0,000189	-

Hemoglobina / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
14,41 / 4,28	1,59 / 1,51	0,537833 / **	0,289264	y=-3,1430+.51620x

b) Grupo Melatonina

Hemoglobina / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
14,73 / 27,07	1,27 / 13,72	0,233284 / NS	0,054421	-

Hemoglobina / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
14,74 / 4,70	1,31 / 0,55	-0,084182 / NS	0,007087	-

Hemoglobina / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
14,73 / 5,33	1,27 / 1,81	0,641723 / ***	0,411809	y=-8,118+.91201x

Fig. 4.49

Correlación significativa entre hemoglobina y ácido úrico (en la 3ª determinación), para el grupo control; con $p = 0,006713$.

CORRELACION HEMOGLOBINA/ AC.URICO

$$Y(\text{Ac úrico}) = -3,143 + ,51620 * X(\text{hemoglobina})$$

$$r = ,53783$$

Grupo control

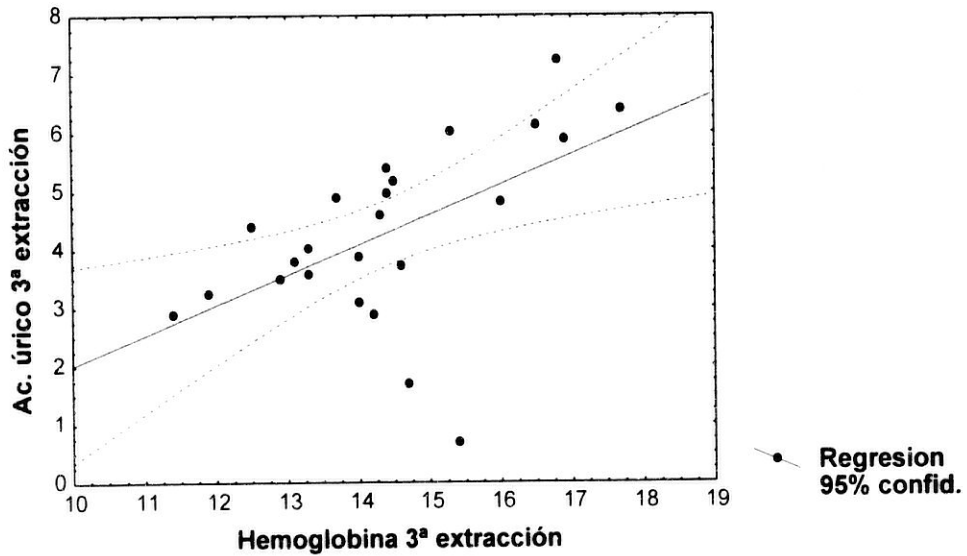


Fig. 4.50

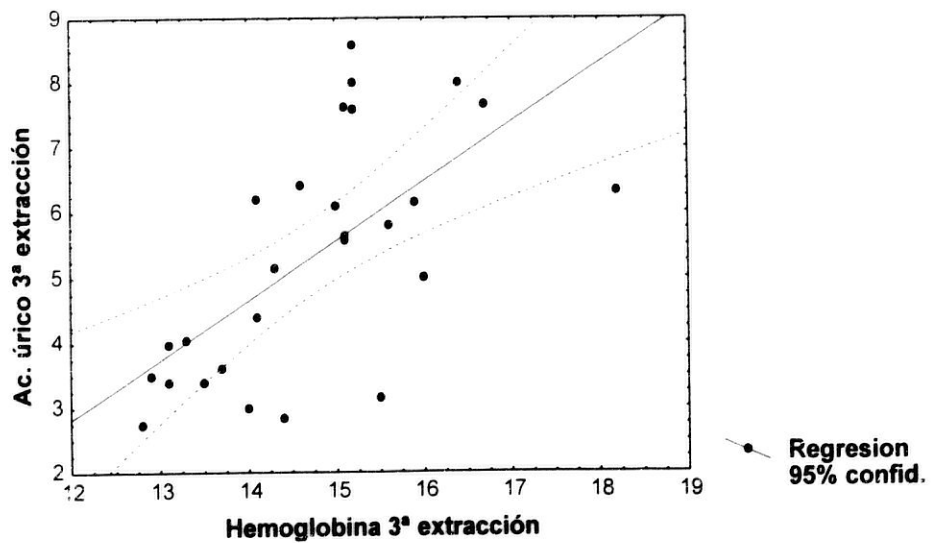
Correlación significativa entre hemoglobina y ácido úrico (en la 3ª determinación), para el grupo melatonina; con $p = 0,000309$.

CORRELACION HEMOGLOBINA / AC.URICO

$$Y(\text{Ac úrico}) = -8,118 + ,91202 * X(\text{hemoglobina})$$

$$r = ,64172$$

Grupo melatonina



Resultados

Tabla 4.46
Estadística inferencial.
Correlación intragrupos (Pearson)
3ª EXTRACCIÓN
Variabes:
HEMATOCRITO/ AST- ALBÚMINA- ÁCIDO ÚRICO

a) Grupo Control

Hematocrito / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
41,34 / 21,16	4,66 / 4,49	0,116156 / NS	0,013492	-

Hematocrito / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
41,36 / 4,40	4,71 / 0,31	-0,038598 / NS	0,001490	-

Hematocrito / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
41,49 / 4,28	4,71 / 1,51	0,537125 / **	0,288563	y=-2,9: 7369x

b) Grupo Melatonina

Hematocrito / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
42,22 / 27,06	2,57 / 13,72	0,388509 / *	0,150939	y=-60,683+2,0782x

Hematocrito / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
42,17 / 4,70	2,61 / 0,50	0,028394 / NS	0,000806	-

Hematocrito / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
42,22 / 5,33	2,57 / 1,81	0,603795 / ***	0,364569	y=-12,785+4,2898x

Fig. 4.51

Correlación significativa entre hematocrito y ácido úrico (en la 3ª determinación), para el grupo control; con $p = 0,006800$.

CORRELACION HEMATOCRITO/AC.URICO
 $Y(\text{Ac úrico}) = -2,912 + ,17370 * X(\text{hematocrito})$
 $r = ,53712$
Grupo control

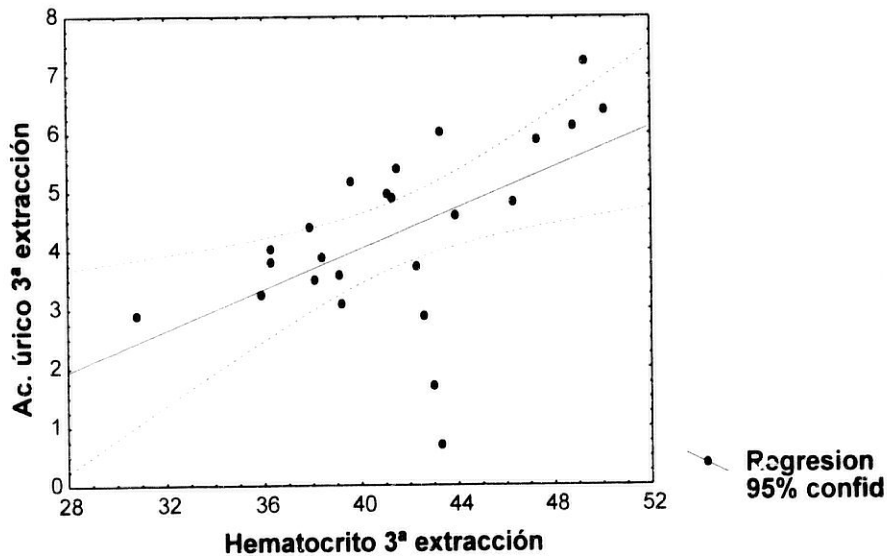


Fig. 4.52

Correlación significativa entre hematocrito y ácido úrico (en la 3ª determinación), para el grupo melatonina; con $p = 0,000854$.

CORRELACION HEMATOCRITO/AC.URICO
 $Y(\text{Ac úrico}) = -12,79 + ,42899 * X(\text{hematocrito})$
 $r = ,60380$
Grupo melatonina

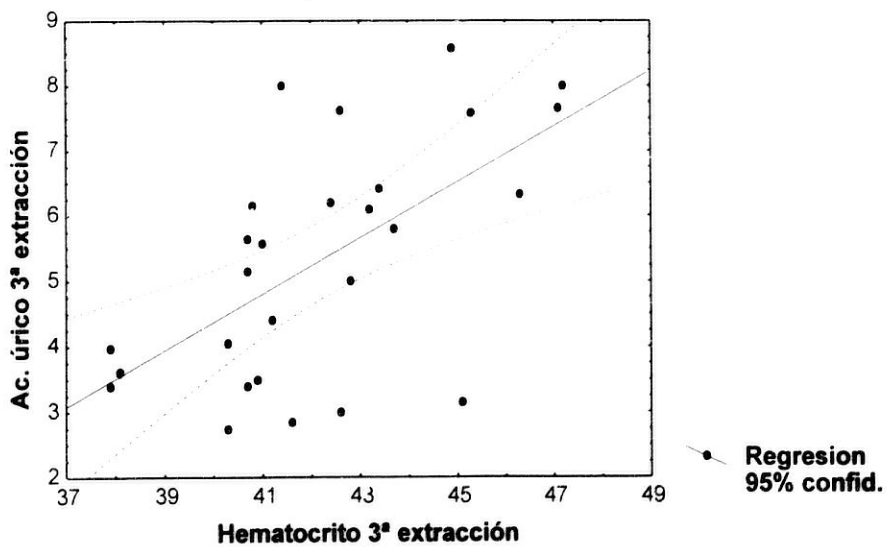


Fig. 4.53

Correlación significativa entre hematocrito y AST (en la 3ª determinación), para el grupo melatonina; con $p = 0,04211$.

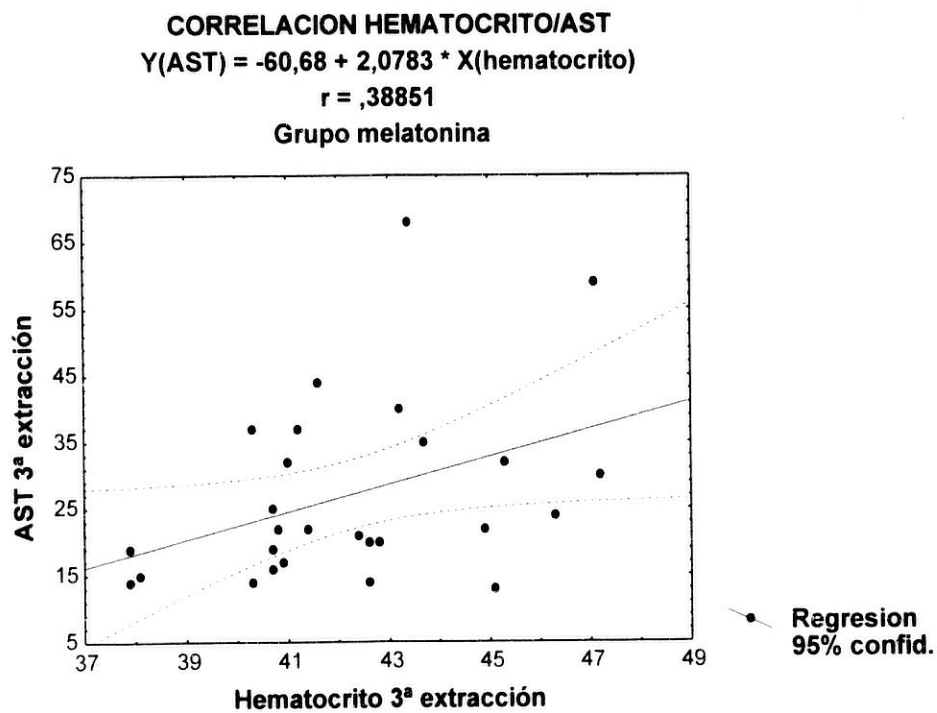


Tabla 4.47
Estadística inferencial.
Correlación intragrupos (Pearson)
3ª EXTRACCIÓN
VARIABLES:
LEUCOCITOS / AST- ALBÚMINA- ÁCIDO ÚRICO

a) Grupo Control

Leucocitos / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
6151,6 / 21,15	2099,41 / 4,49	0,127470 / NS	0,016249	-

Leucocitos / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
6250,94 / 4,41	2178,8 / 3,31	-0,362608 / NS	0,131485	-

Leucocitos / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
6075,42 / 4,29	2108,98 / 1,51	0,074931 / NS	0,005615	-

b) Grupo Melatonina

Leucocitos / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
6402,93 / 27,06	1719,36 / 13,72	0,17102 / NS	0,02904	-

Leucocitos / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
6382,27 / 4,70	1750,0 / 0,5	0,04087 / NS	0,001671	-

Leucocitos / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
6402,93 / 5,33	1719,36 / 1,81	0,322203 / NS	0,103815	-

Resultados

Tabla 4.48
Estadística inferencial.
Correlación intragrupos (Pearson)
3ª EXTRACCIÓN
VARIABLES:
NEUTRÓFILOS / AST- ALBÚMINA- ÁCIDO ÚRICO

a) Grupo Control

Neutrófilos / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
3322,40 / 21,15	1559,58 / 4,49	0,144249 / NS	0,0200808	-

Neutrófilos / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
3281,90 / 4,41	1609,58 / 0,31	-0,315236 / NS	0,099373	-

Neutrófilos / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
3234,17 / 4,29	1528,04 / 1,51	0,117900 / NS	0,013900	-

b) Grupo Melatonina

Neutrófilos / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
3469,26 / 27,06	1132,29 / 13,72	0,160004 / NS	0,025601	-

Neutrófilos / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
3462,29 / 4,70	1154,14 / 0,50	-0,043566 / NS	0,001898	-

Neutrófilos / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
3469,26 / 5,33	1132,29 / 1,81	.333477 / NS	0,111207	-

Tabla 4.49
Estadística inferencial.
Correlación intragrupos (Pearson)
3° EXTRACCIÓN
Variables:
LINFOCITOS / AST- ALBÚMINA- ÁCIDO ÚRICO

a) Grupo Control

Linfocitos / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
2106,4 / 21,15	622,27 / 4,49	0,051840 / NS	0,002687	-

Linfocitos / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
2209,05 / 4,41	618,74 / 0,31	-0,226240 / NS	0,051185	-

Linfocitos / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
2113,32 / 4,29	634,67 / 1,51	0,005049 / NS	0,000025	-

b) Grupo Melatonina

Linfocitos / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
2185,93 / 27,06	555,66 / 13,72	0,135565 / NS	0,018378	-

Linfocitos / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
2175 / 4,70	563,70 / 0,49	0,246207 / NS	0,060618	-

Linfocitos / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
2185,93 / 5,33	555,66 / 1,81	0,121251 / NS	0,014702	-

Resultados

Tabla 4.50
Estadística inferencial.
Correlación intragrupos (Pearson)
3ª EXTRACCIÓN
Variables:
PLAQUETAS / AST- ALBÚMINA- ÁCIDO ÚRICO

a) Grupo Control

Plaquetas / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
236200 / 21.2	48752.78 / 4.49	0.03069 / NS	0.000942	-

Plaquetas / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
238381 / 4.4	51742.13 / 0.32	0.020327 / NS	0.000413	-

Plaquetas / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
236541.7 / 4.3	49770.76 / 1.52	-0.282158 / NS	0.079613	-

b) Grupo Melatonina

Plaquetas / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
232111 / 27.1	40599.67 / 13.73	-0.023262 / NS	0.000541	-

Plaquetas / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
231076.9 / 4.7	41039.42 / 0.50	0.289781 / NS	0.083973	-

Plaquetas / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
232111.1 / 5.3	40599.67 / 1.82	-0.172319 / NS	0.029694	-

Tabla 4.51
Estadística inferencial.
Correlación intragrupos (Pearson)
3ª EXTRACCIÓN
Variables:
VCM / AST- ALBÚMINA- ÁCIDO ÚRICO

a) Grupo Control

VCM / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
87,53 / 21,16	3,18 / 4,49	-0,132306 / NS	0,017505	-

VCM / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
88,05 / 4,40	3,19 / 0,31	0,121373 / NS	0,014731	-

VCM / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
87,69 / 4,28	3,13 / 1,51	-0,113374 / NS	0,012854	-

b) Grupo Melatonina

VCM / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
87,23 / 27,06	4,04 / 13,72	-0,242870 / NS	0,058986	-

VCM / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
87,29 / 4,70	4,13 / 0,49	-0,0600826 / NS	0,003700	-

VCM / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
87,23 / 5,33	4,04 / 1,81	-0,429378 / *	0,184365	y=22,1879-,19323x

Resultados

Fig. 4.54

Correlación significativa entre VCM y ácido úrico (en la 3ª determinación), para el grupo melatonina; con $p = 0,025412$.

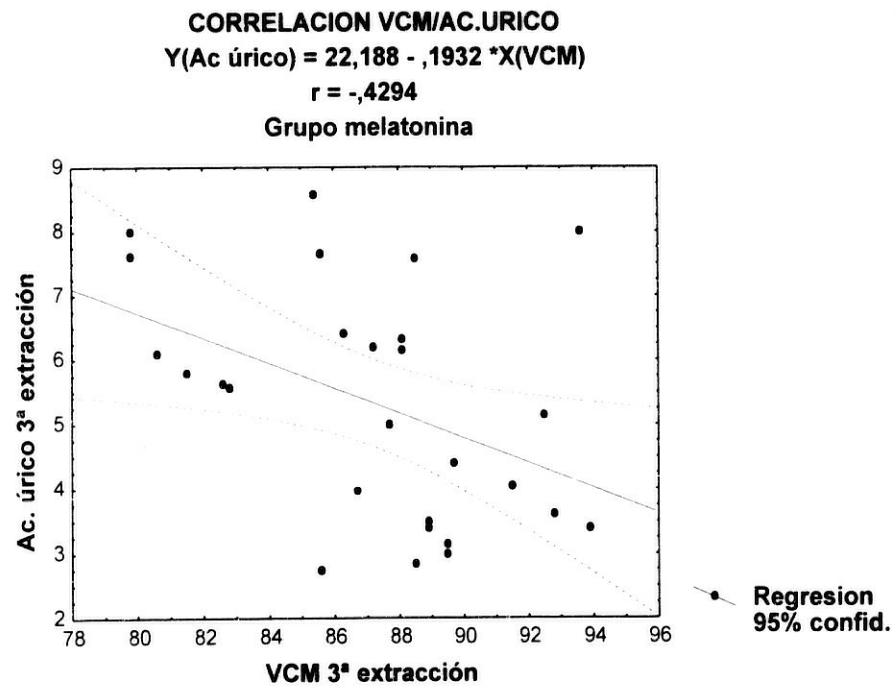


Tabla 4.52
Estadística inferencial.
Correlación intragrupos (Pearson)
3ª EXTRACCIÓN
Variables:
UREA / AST- ALBÚMINA- ÁCIDO ÚRICO

a) Grupo Control

Urea / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
33,44 / 21,16	9,39 / 4,49	0,182899 / NS	0,033452	-

Urea / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
33,38 / 4,41	9,54 / 0,31	-0,056881 / NS	0,003235	-

Urea / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
33,91 / 4,29	9,29 / 1,52	0,033336 / NS	0,001111	-

b) Grupo Melatonina

Urea / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
32,25 / 27,07	2,30 / 13,72	0,553078 / **	0,305895	$y=-6,4962+1,0400x$

Urea / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
32,15 / 4,69	7,42 / 0,50	-0,087360 / NS	0,007632	-

Urea / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
32,26 / 5,33	7,30 / 1,81	0,400322 / *	0,160258	$y=2,1018+.10004x$

Fig. 4.55

Correlación significativa entre urea y AST (en la 3ª determinación), para el grupo melatonina; con $p = 0,002770$.

CORRELACION UREA/AST
 $Y(\text{AST}) = -6,496 + 1,0406 *x(\text{urea})$
 $r = ,55308$
Grupo melatonina

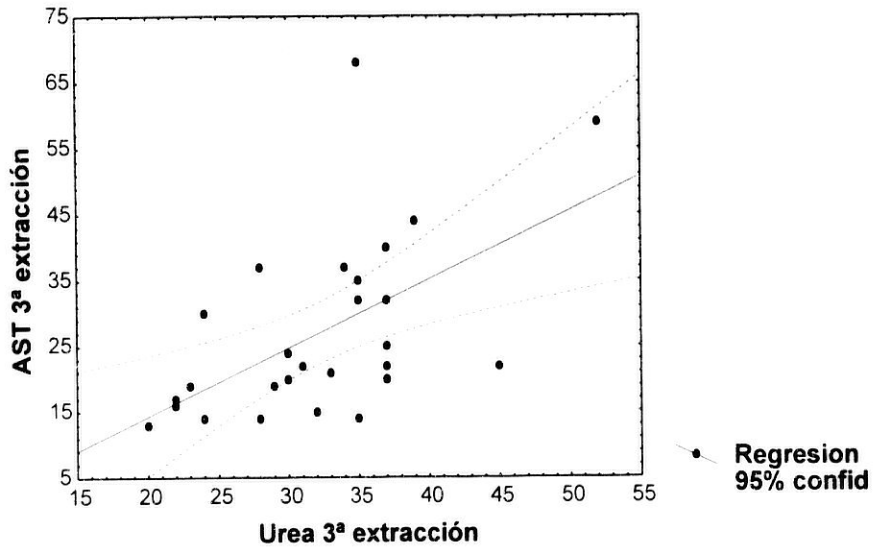


Fig. 4.56

Correlación significativa entre urea y ácido úrico (en la 3ª determinación), para el grupo melatonina; con $p = 0,038533$.

CORRELACION UREA/AC.URICO
 $Y(\text{Ac úrico}) = 2,1018 + ,10004 *X(\text{urea})$
 $r = ,40032$
Grupo melatonina

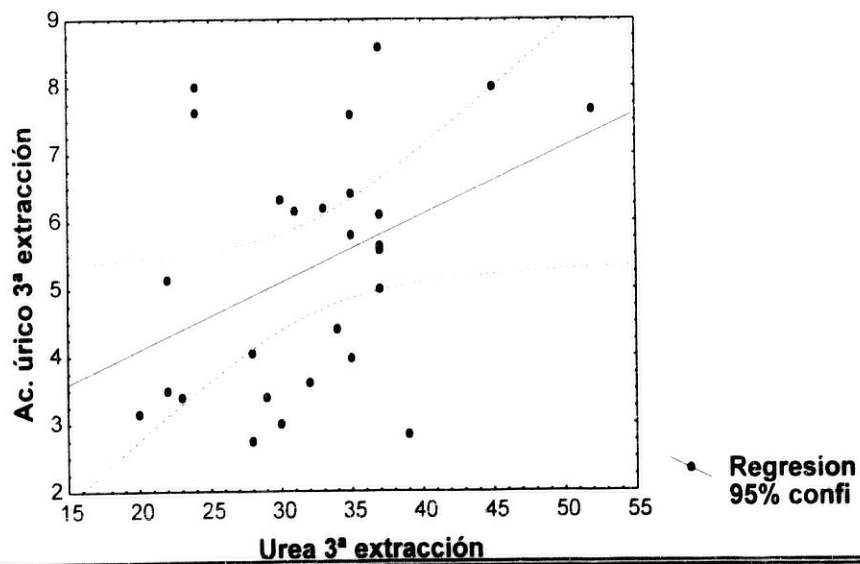


Tabla 4.53
Estadística inferencial.
Correlación intragrupos (Pearson)
3ª EXTRACCIÓN
Variables:
COLESTEROL / AST- ALBÚMINA- ÁCIDO ÚRICO

a) Grupo Control

Colesterol / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
195,20 / 21,16	39,79 / 4,58	0,181182 / NS	0,032827	-

Colesterol / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
194,04 / 4,41	41,82 / .031	-0,176473 / NS	0,031143	-

Colesterol / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
195,21 / 4,28	39,79 / 1,52	-0,455942 / *	0,207883	$y = 7,7006 - .0174x$

b) Grupo Melatonina

Colesterol / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
196,59 / 27,07	29,43 / 13,73	-0,092883 / NS	0,008627	-

Colesterol / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
196,50 / 4,69	30,01 / 0,50	-0,187668 / NS	0,035219	-

Colesterol / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
196,59 / 5,329	29,43 / 1,81	0,485017 / **	0,235242	$y = -.58 + .030057x$



4.5

5.0

5.6

6.3

7.1

8.0

9.0

10.0

11.2

12.5

14.0

16.0

18.0

20.0

22.4

25.0

28.0

31.5

36.0

40.0

45.0

50.0

56.0

63.0

71.0

80.0

90.0

100.0

112.0

125.0

140.0

160.0

180.0

200.0

224.0

250.0

280.0

315.0

360.0

400.0

450.0

500.0

560.0

630.0

710.0

800.0

900.0

1000.0

1120.0

1250.0

1400.0

1600.0

1800.0

2000.0

2240.0

2500.0

2800.0

3150.0

3600.0

4000.0

4500.0

5000.0

5600.0

6300.0

7100.0

8000.0

9000.0

10000.0

11200.0

12500.0

14000.0

16000.0

18000.0

20000.0

22400.0

25000.0

28000.0

31500.0

36000.0

40000.0

45000.0

50000.0

56000.0

63000.0

71000.0

80000.0

90000.0

100000.0

112000.0

125000.0

140000.0

160000.0

180000.0

200000.0

224000.0

250000.0

280000.0

315000.0

360000.0

400000.0

450000.0

500000.0

560000.0

630000.0

710000.0

800000.0

900000.0

1000000.0

1120000.0

1250000.0

1400000.0

1600000.0

1800000.0

2000000.0

2240000.0

2500000.0

2800000.0

3150000.0

3600000.0

4000000.0

4500000.0

5000000.0

5600000.0

6300000.0

7100000.0

8000000.0

9000000.0

10000000.0

11200000.0

12500000.0

14000000.0

16000000.0

18000000.0

20000000.0

22400000.0

25000000.0

28000000.0

31500000.0

36000000.0

40000000.0

45000000.0

50000000.0

56000000.0

63000000.0

71000000.0

80000000.0

90000000.0

100000000.0

112000000.0

125000000.0

140000000.0

160000000.0

180000000.0

200000000.0

224000000.0

250000000.0

280000000.0

315000000.0

360000000.0

400000000.0

450000000.0

500000000.0

560000000.0

630000000.0

710000000.0

800000000.0

900000000.0

1000000000.0

1120000000.0

1250000000.0

1400000000.0

1600000000.0

1800000000.0

2000000000.0

2240000000.0

2500000000.0

2800000000.0

3150000000.0

3600000000.0

4000000000.0

4500000000.0

5000000000.0

5600000000.0

6300000000.0

7100000000.0

8000000000.0

9000000000.0

10000000000.0

11200000000.0

12500000000.0

14000000000.0

16000000000.0

18000000000.0

20000000000.0

22400000000.0

25000000000.0

28000000000.0

31500000000.0

36000000000.0

40000000000.0

45000000000.0

50000000000.0

56000000000.0

63000000000.0

71000000000.0

80000000000.0

90000000000.0

100000000000.0

112000000000.0

125000000000.0

140000000000.0

160000000000.0

180000000000.0

200000000000.0

224000000000.0

250000000000.0

280000000000.0

315000000000.0

360000000000.0

400000000000.0

450000000000.0

500000000000.0

560000000000.0

630000000000.0

710000000000.0

800000000000.0

900000000000.0

1000000000000.0

1120000000000.0

1250000000000.0

1400000000000.0

1600000000000.0

1800000000000.0

2000000000000.0

2240000000000.0

2500000000000.0

2800000000000.0

3150000000000.0

3600000000000.0

4000000000000.0

4500000000000.0

5000000000000.0

5600000000000.0

6300000000000.0

7100000000000.0

8000000000000.0

9000000000000.0

10000000000000.0

11200000000000.0

12500000000000.0

14000000000000.0

16000000000000.0

18000000000000.0

20000000000000.0

22400000000000.0

25000000000000.0

28000000000000.0

31500000000000.0

36000000000000.0

40000000000000.0

45000000000000.0

50000000000000.0

56000000000000.0

63000000000000.0

71000000000000.0

80000000000000.0

90000000000000.0

100000000000000.0

112000000000000.0

125000000000000.0

140000000000000.0

Tabla 4.53
Estadística inferencial.
Correlación intragrupos (Pearson)
3ª EXTRACCIÓN
Variables:
COLESTEROL / AST- ALBÚMINA- ÁCIDO ÚRICO

a) Grupo Control

Colesterol / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
195.20 / 21.16	39.79 / 4.58	0,181182 / NS	0,032827	-

Colesterol / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
194.04 / 4.41	41.82 / .031	-0,176473 / NS	0,031143	-

Colesterol / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
195.21 / 4.28	39.79 / 1.52	-0,455942 / *	0,207883	y= 7,7006-,0174x

b) Grupo Melatonina

Colesterol / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
196.59 / 27.07	29.43 / 13.73	-0,092883 / NS	0,008627	-

Colesterol / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
196.50 / 4.69	30.01 / 0.50	-0,187668 / NS	0,035219	-

Colesterol / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
196.59 / 5.329	29.43 / 1.81	0,485017 / **	0,235242	y=-,58+,030057x

Fig. 4.57

Correlación significativa entre colesterol y ácido úrico (en la 3ª determinación), para el grupo control; con $p = 0,025142$.

CORRELACION COLESTEROL/AC.URICO

$$Y(\text{Ac úrico}) = 7,7006 - ,0174 * X(\text{Colesterol})$$

$$r = -,4559$$

Grupo control

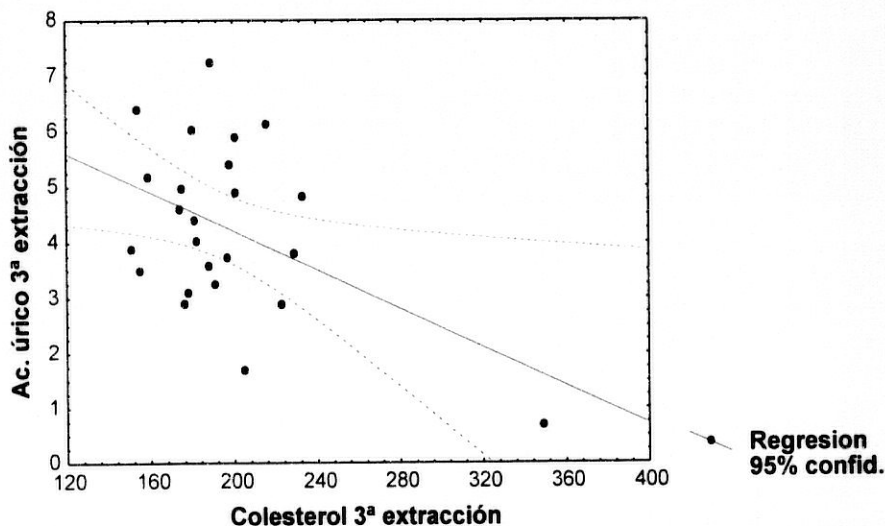


Fig. 4.58

Correlación significativa entre colesterol y ácido úrico (en la 3ª determinación), para el grupo melatonina; con $p = 0,010341$.

CORRELACION COLESTEROL/AC.URICO

$$Y(\text{Ac.úrico}) = -,5800 + ,03006 * X(\text{Colesterol})$$

$$r = ,48502$$

Grupo melatonina

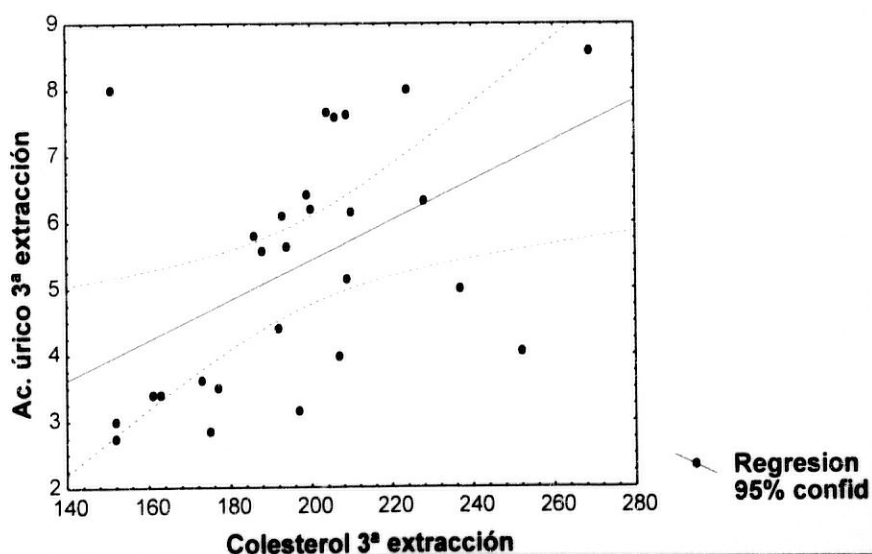


Tabla 4.54
Estadística inferencial.
Correlación intragrupos (Pearson)
3ª EXTRACCIÓN
Variabes:
PROTEÍNAS TOTALES / AST- ALBÚMINA- ÁCIDO ÚRICO

a) Grupo Control

Proteínas totales / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
6,94 / 21,04	0,44 / 4,64	0,443029 / *	0,196274	y=-11,6619+4,7040x

Proteínas totales / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
6,94 / 4,40	0,43 / 0,31	0,516827 / *	0,267110	y=1,73023+3,38688x

Proteínas totales / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
6,97 / 4,23	0,43 / 1,54	0,117669 / NS	0,013846	-

b) Grupo Melatonina

Proteínas totales / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
7,12 / 27,07	0,46 / 13,72	0,446246 / *	0,199136	y=-66,555+13,1541x

Proteínas totales / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
7,12 / 4,70	0,47 / 0,49	0,350189 / NS	0,122632	-

Proteínas totales / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
7,12 / 5,33	0,46 / 1,81	0,103086 / NS	0,010627	-

Resultados

Fig. 4.59

Correlación significativa entre proteínas totales y AST (en la 3ª determinación), para el grupo control; con $p = 0,034243$.

CORRELACION PROTEINAS TOTALES/AST

$$Y(\text{AST}) = -11,66 + 4,7040 * X(\text{Proteinas totales})$$

$$r = ,44303$$

Grupo control

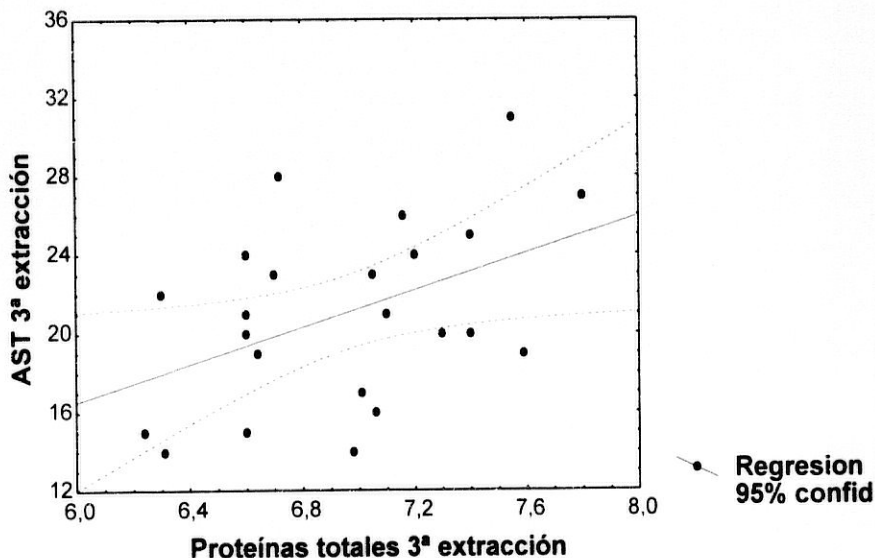


Fig. 4.60

Correlación significativa entre proteínas totales y albúmina (en la 3ª determinación), para el grupo control; con $p = 0,01644$.

CORRELACION PROTEINAS TOTALES/ALBUMINA

$$Y(\text{Albúmina}) = 1,7302 + ,38689 * X(\text{Proteinas totales})$$

$$r = ,51683$$

Grupo control

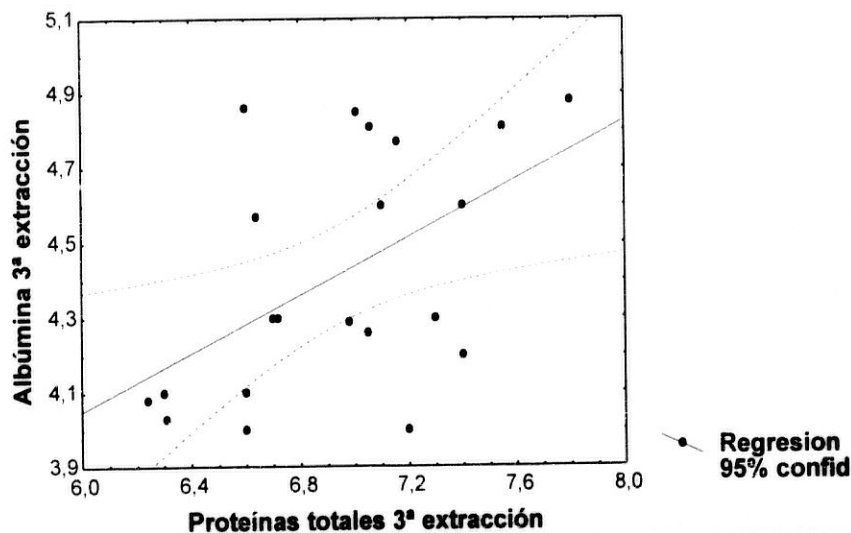
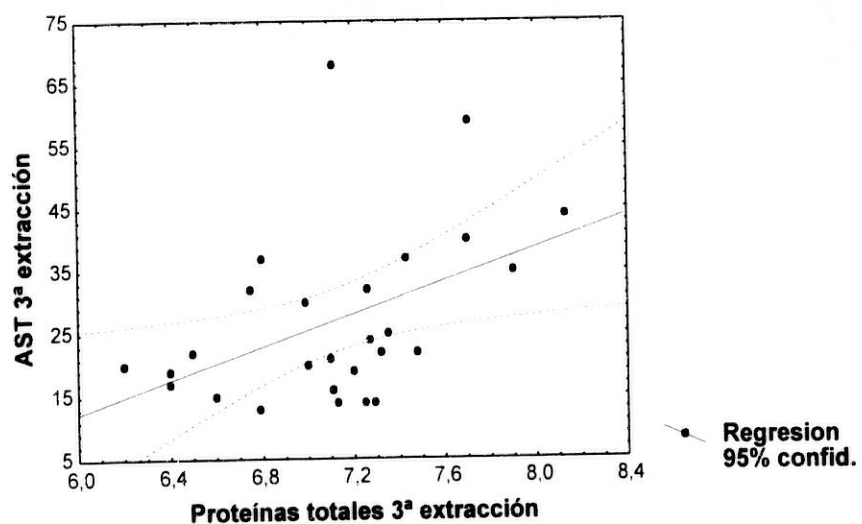


Fig. 4.61
Correlación significativa entre proteínas totales y AST (en la 3ª determinación), para el grupo melatonina; con $p = 0,01963$.

CORRELACION PROTEINAS TOTALES/AST
 $Y(\text{AST}) = -66,55 + 13,154 * X(\text{Proteínas totales})$
 $r = ,44625$
Grupo melatonina



Resultados

Tabla 4.55
Estadística inferencial.
Correlación intragrupos (Pearson)
3ª EXTRACCIÓN
Variabes:
ALT/ AST- ALBÚMINA- ÁCIDO ÚRICO

a) Grupo Control

ALT / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
17.82 / 21.17	7.67 / 4.57	0,244043 / NS	0,059557	-

ALT / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
17.70 / 4.40	7.85 / 0.31	-0,328606 / NS	0,107982	-

ALT / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
17.82 / 4.28	7.67 / 1.51	0,439630 / *	0,193275	$y=2,74045+.087148x$

b) Grupo Melatonina

ALT / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
27.78 / 27.06	27.94 / 13.72	0,742757 / ***	0,551687	$y=16,937+.36493x$

ALT / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
23.31 / 4.70	15.86 / 0.49	0,153427 / NS	0,023540	-

ALT / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
27.78 / 5.33	27.94 / 1.81	0,312884 / NS	0,097896	-

Fig. 4.62

Correlación significativa entre ALT y ácido úrico (en la 3ª determinación), para el grupo control; con $p = 0,031587$.

CORRELACION ALT/AC.URICO
 $Y(\text{Ac.úrico}) = 2,7405 + ,08715 * X(\text{ALT})$
 $r = ,43963$
Grupo control

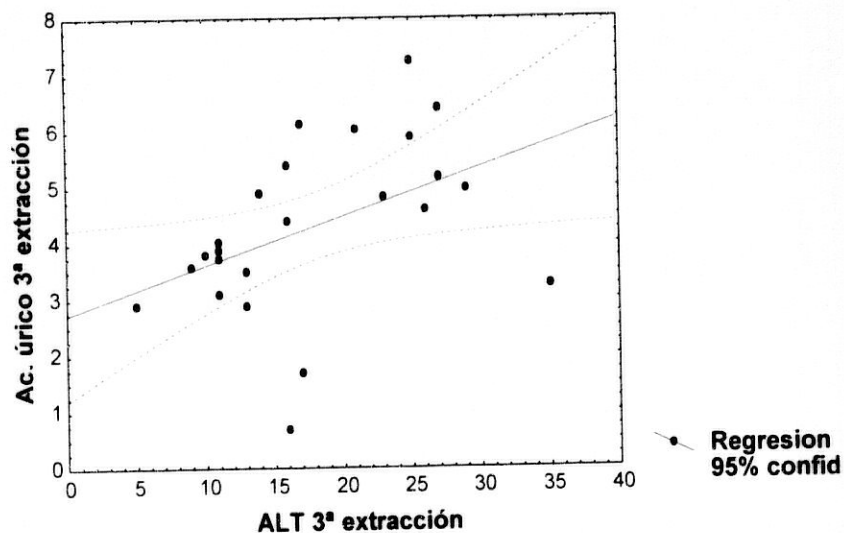
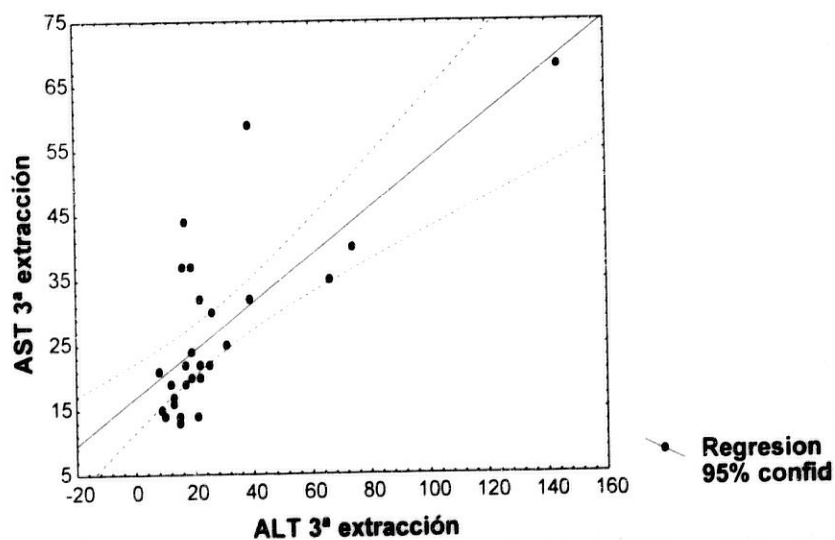


Fig. 4.63

Correlación significativa entre ALT y AST (en la 3ª determinación), para el grupo melatonina; con $p = 0,000009$.

CORRELACION ALT/AST
 $Y(\text{AST}) = 16,937 + ,36493 * X(\text{ALT})$
 $r = ,74276$
Grupo melatonina



Resultados

Tabla 4.56
Estadística inferencial.
Correlación intragrupos (Pearson)
3ª EXTRACCIÓN
VARIABLES:
CALCIO / AST- ALBÚMINA- ÁCIDO ÚRICO

a) Grupo Control

Calcio / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
9,48 / 21,16	0,50 / 4,49	0,298058 / NS	0,088838	-

Calcio / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
9,45 / 4,40	0,50 / 0,31	0,183771 / NS	0,033772	-

Calcio / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
9,50 / 4,28	0,49 / 1,51	0,242066 / NS	0,058596	-

b) Grupo Melatonina

Calcio / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
9,49 / 27,06	0,27 / 13,72	0,352591 / NS	0,124320	-

Calcio / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
9,49 / 4,70	0,29 / 0,49	0,006916 / NS	0,000048	-

Calcio / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
9,49 / 5,33	0,27 / 1,81	0,291203 / NS	0,084799	-

Tabla 4.57
Estadística inferencial.
Correlación intragrupos (Pearson)
3º EXTRACCIÓN
VARIABLES:
ALP / AST- ALBÚMINA- ÁCIDO ÚRICO

a) Grupo Control

ALP / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
133,74 / 21,17	40,42 / 4,68	-0,100992 / NS	0,010199	-

ALP / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
130,81 / 4,41	37,79 / 0,32	-0,259646 / NS	0,067416	-

ALP / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
133,74 / 4,32	40,42 / 1,55	0,369428 / NS	0,136477	-

b) Grupo Melatonina

ALP / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
136,41 / 27,07	54,65 / 13,73	0,245593 / NS	0,060316	-

ALP / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
131,27 / 469	48,64 / 0,50	-0,122216 / NS	0,014937	-

ALP / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
136,41 / 5,33	54,66 / 1,82	0,617806 / ***	0,381684	y=2,5166+.02062x

Resultados

Fig. 4.64

Correlación significativa entreALP y ácido úrico (en la 3ª determinación), para el grupo melatonina; con $p = 0,000595$.

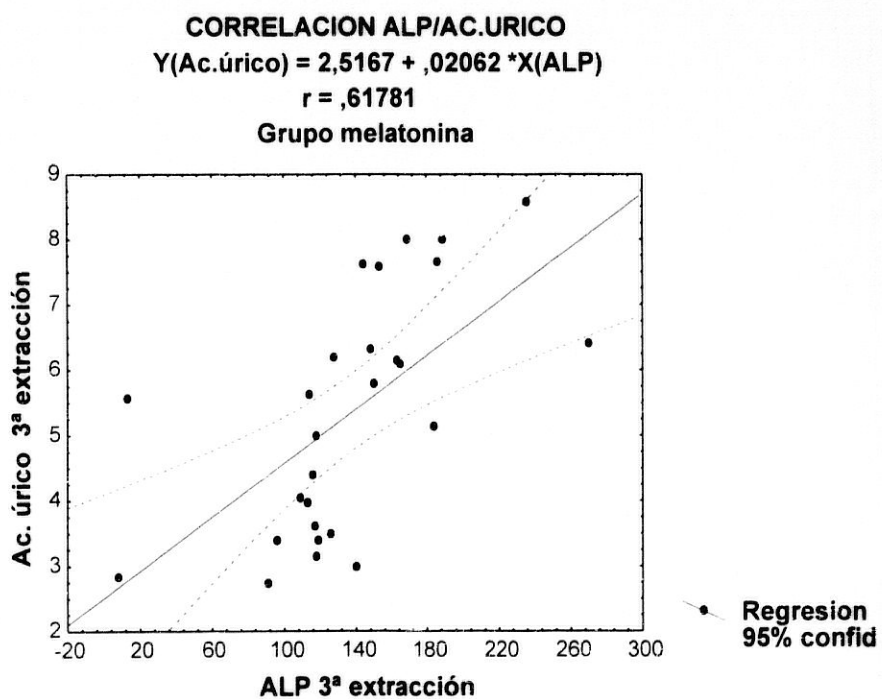


Tabla 4.58
Estadística inferencial.
Correlación intragrupos (Pearson)
3ª EXTRACCIÓN
VARIABLES:
LDH / AST- ALBÚMINA- ÁCIDO ÚRICO

a) Grupo Control

LDH / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
337,46 / 21,17	145,53 / 4,57	0,644572 / ***	0,415473	y=14,315+.0203x

LDH / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
344,05 / 4,40	154,87 / 0,31	0,229762 / NS	0,052790	-

LDH / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
337,46 / 4,28	145,53 / 1,51	-0,294536 / NS	0,086752	-

b) Grupo Melatonina

LDH / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
386,95 / 27,06	165,82 / 13,72	0,415477 / *	0,172621	y=13,758+.0344x

LDH / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
389,41 / 4,69	168,61 / 0,50	0,257727 / NS	0,066423	-

LDH / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
386,95 / 5,33	165,82 / 1,81	-0,381501 / *	0,145543	y=6,9529-.0042x

Resultados

Fig. 4.65

Correlación significativa entre LDH y AST (en la 3ª determinación), para el grupo control;
con $p = 0,000674$.

CORRELACION LDH/AST
 $Y(LDH) = -95,71 + 20,464 * X(AST)$
 $r = ,64457$
Grupo control

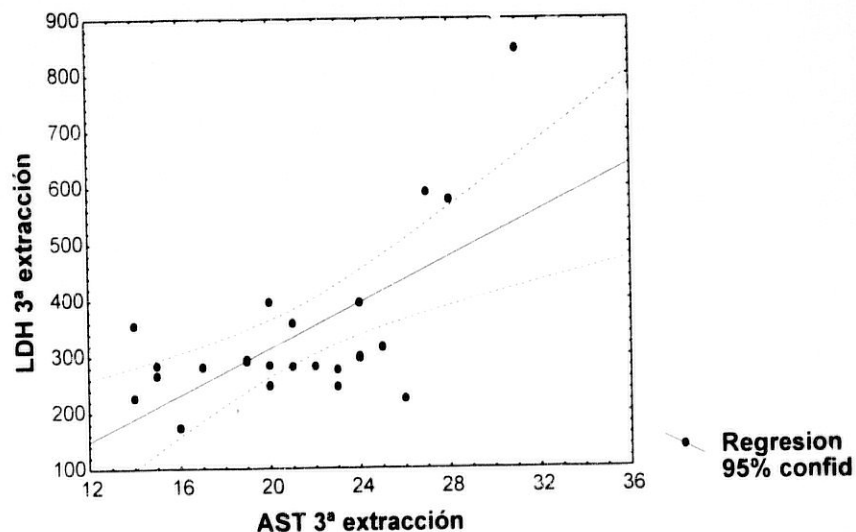


Fig. 4.66

Correlación significativa entre LDH y AST (en la 3ª determinación), para el grupo melatonina; con $p = 0,031144$.

CORRELACION LDH/AST
 $Y(AST) = 13,759 + ,03441 * X(LDH)$
 $r = ,41548$
Grupo melatonina

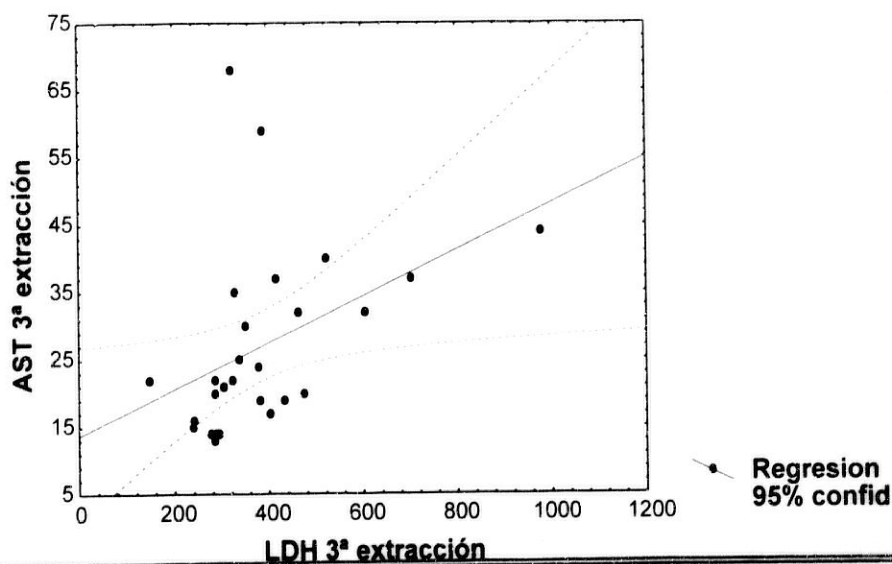
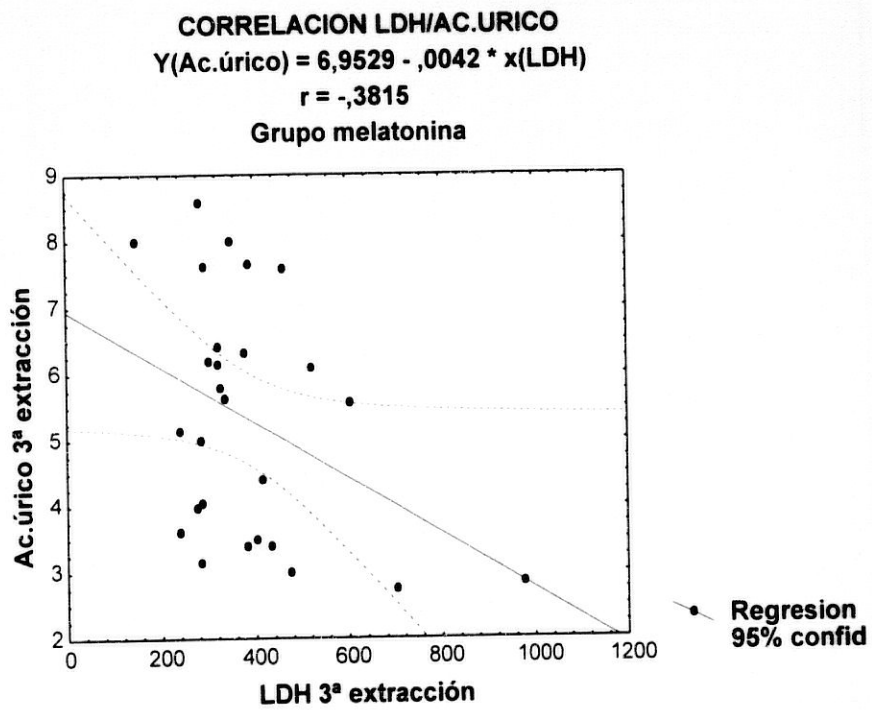


Fig. 4.67

Correlación significativa entre LDH y ácido úrico (en la 3ª determinación), para el grupo melatonina; con $p = 0,049586$.



Resultados

Tabla 4.59
Estadística inferencial.
Correlación intragrupos (Pearson)
3ª EXTRACCIÓN
VARIABLES:
GLUCOSA / AST- ALBÚMINA- ÁCIDO ÚRICO

a) Grupo Control

Glucosa / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
93,12 / 21,16	17,32 / 4,49	0,008314 / NS	0,000069	-

Glucosa / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
93,48 / 4,40	18,87 / 0,31	-0,122596 / NS	0,015030	-

Glucosa / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
93,33 / 4,28	17,66 / 1,51	0,468942 *	0,219906	$y = .52265 + .04041x$

b) Grupo Melatonina

Glucosa / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
88,66 / 27,06	21,06 / 13,72	-0,096121 / NS	0,009239	-

Glucosa / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
88,72 / 4,69	21,49 / 0,50	-0,211352 / NS	0,044669	-

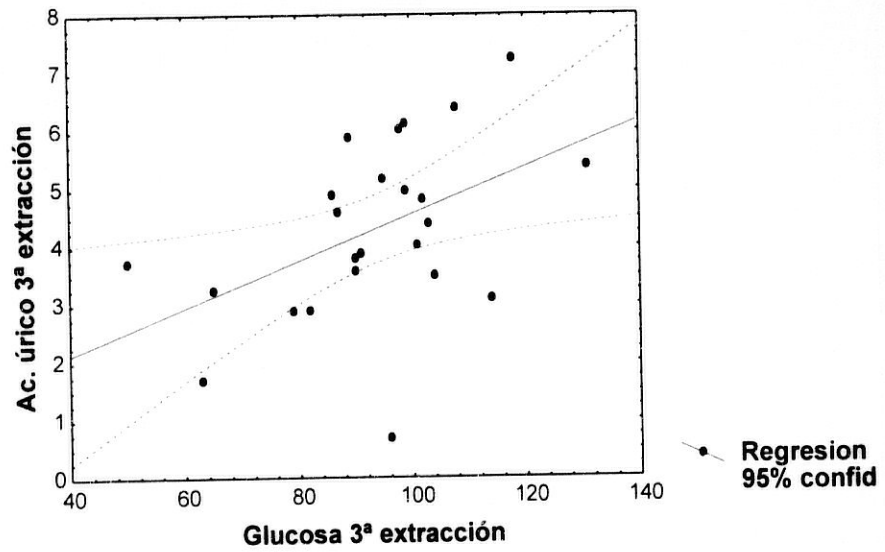
Glucosa / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
88,66 / 5,33	21,06 / 1,81	0,164511 / NS	0,027064	-

Fig. 4.68

Correlación significativa entre glucosa y ácido úrico (en la 3ª determinación), para el grupo control; con $p = 0,020802$.

CORRELACION GLUCOSA/AC.URICO
 $Y(\text{Ac.úrico}) = ,52265 + ,04041 * X(\text{Glucosa})$
Correlation: $r = ,46894$
Grupo control



Resultados

Tabla 4.60
Estadística inferencial.
Correlación intragrupos (Pearson)
3ª EXTRACCIÓN
VARIABLES:
TRIGLICÉRIDOS / AST- ALBÚMINA- ÁCIDO ÚRICO

a) Grupo Control

Triglicéridos / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
104,04 / 20,91	70,50 / 4,70	-0,181941 / NS	0,033103	-

Triglicéridos / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
104,37 / 4,42	73,70 / 0,33	-0,002568 / NS	0,000007	-

Triglicéridos / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
104,04 / 4,24	70,50 / 1,56	0,472857 / *	0,223594	$y=3,1410+0,0105x$

b) Grupo Melatonina

Triglicéridos / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
118 / 26,46	68 / 14,09	-0,017927 / NS	0,000321	-

Triglicéridos / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
117,03 / 4,70	69,36 / 0,50	-0,042720 / NS	0,001825	-

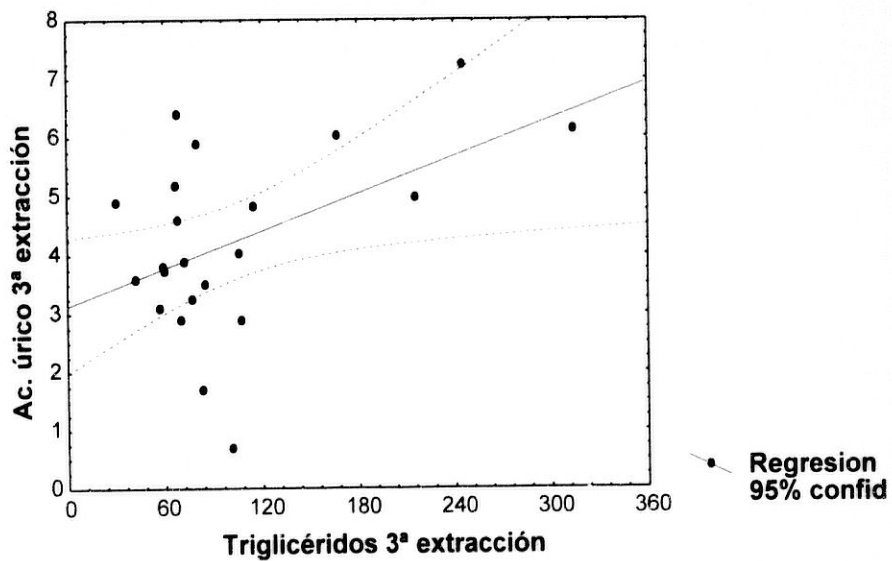
Triglicéridos / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
118 / 5,42	68 / 1,88	0,325541 / NS	0,105977	-

Fig. 4.69

Correlación significativa entre triglicéridos y ácido úrico (en la 3ª determinación), para el grupo control; con $p = 0,026252$.

CORRELACION TRIGLICERIDOS/AC.URICO
 $Y(\text{Ac. úrico}) = 3,1410 + ,01056 * X(\text{Triglicéridos})$
 $r = ,47286$
Grupo control



Resultados

Tabla 4.61
Estadística inferencial.
Correlación intragrupos (Pearson)
3ª EXTRACCIÓN
Variables:
FÓSFORO / AST- ALBÚMINA- ÁCIDO ÚRICO

a) Grupo Control

Fósforo / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
3,35 / 21,17	0,66 / 4,57	-0,571063 / **	0,326116	y=34,5639-3,9828x

Fósforo / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
3,31 / 4,40	0,67 / 0,31	-0,118908 / NS	0,014139	-

Fósforo / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
3,35 / 4,28	0,66 / 1,51	0,271760 / NS	0,0733853	-

b) Grupo Melatonina

Fósforo / AST

Media	Desviación estándar	r	R	F
3,14 / 27,06	0,65 / 13,72	-0,266363 / NS	0,070949	-

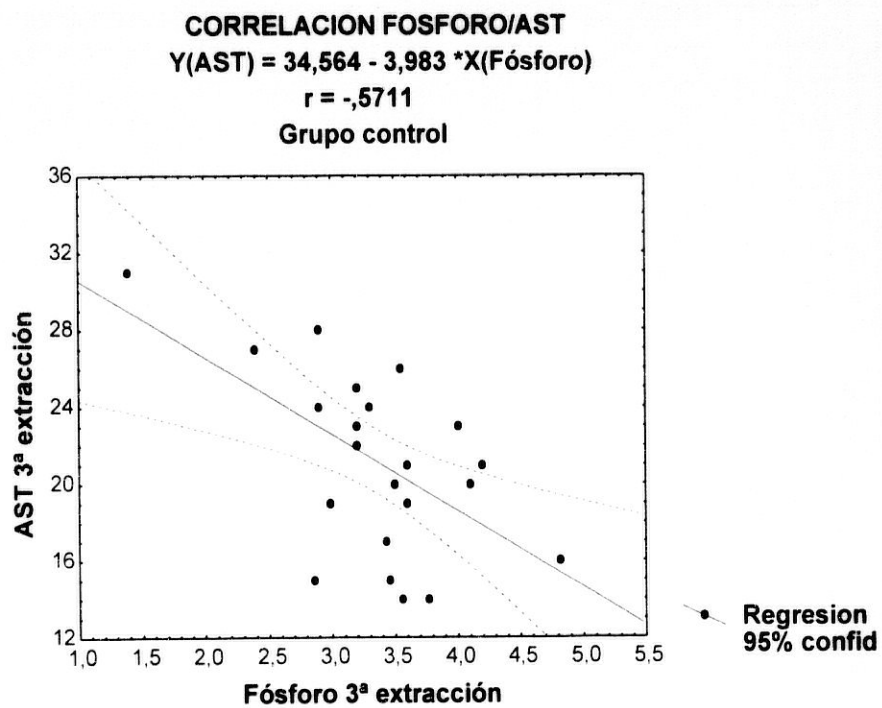
Fósforo / Albúmina

Media	Desviación estándar	r	R	F
3,14 / 4,69	0,65 / 0,50	-0,176804 / NS	0,031260	-

Fósforo / Ácido úrico

Media	Desviación estándar	r	R	F
3,14 / 5,33	0,65 / 1,81	0,194885 / NS	0,037980	-

Fig. 4.70
Correlación significativa entre fósforo y AST (en la 3ª determinación), para el grupo control;
con $p = 0,003562$.



Resultados

A continuación presentamos el resultado de la transformación "Z de Fisher", recogido en las tablas 4.62 y 4.63.

Tabla 4.62

Transformación Z de Fisher en la tercera determinación					
Variables	z	N	S _{dz}	Z	p
Hematías / AST (C)	0,20	25	0,2951	0,6574	N.S
Hematías / AST (M)	0,394	27			
Hematías / Ac. úrico (C)	0,670	24	0,298807	0,41163	N.S
Hematías / Ac. úrico (M)	0,793	27			
Hemoglobina / AST (C)	0,121	25	0,2951	0,3998	N.S
Hemoglobina / AST (M)	0,239	27			
Hemogl. / Ac. úrico (C)	0,604	24	0,2988	0,5388	N.S
Hemogl. / Ac. úrico (M)	0,765	27			
Hematocr. / AST (C)	0,116	25	0,2951	1,00304	N.S
Hematocr. / AST (M)	0,412	27			
Hematocr. / Ac. úrico (C)	0,701	24	0,2988	0,34805	N.S
Hematocr. / Ac. úrico (M)	0,597	27			
VCM / AST (C)	0,131	25	0,2951	0,386309	N.S
VCM / AST (M)	0,245	27			
VCM / Ac. úrico (C)	0,116	24	0,2988	1,15127	N.S
VCM / Ac. úrico (M)	0,460	27			
Urea / AST (C)	0,182	25	0,2951	1,50457	N.S
Urea / AST (M)	0,626	27			
Urea / Acido úrico (C)	0,035	24	0,2988	1,3018	N.S
Urea / Acido úrico (M)	0,424	27			
Colesterol / AST (C)	0,182	24	0,2988	0,30789	N.S
Colesterol / AST (M)	0,090	27			
Colesterol / Ac. úrico (C)	0,491	24	0,2988	0,1305	N.S
Colesterol / Ac. úrico (M)	0,530	27			

Tabla 4.63

Transformación Z de Fisher en la tercera determinación					
Prot. Tot. / Ac. Úrico (C)	0,116	22	0,3070	0,3452	N.S
Prot. Tot. / Ac. Úrico (M)	0,010	27			
Prot. Tot. / AST (C)	0,478	23	0,3027	$2,31 \cdot 10^{-2}$	N.S
Prot. Tot. / AST (M)	0,485	27			
ALT / Ac. Úrico (C)	0,472	24	0,2988	0,5053	N.S
ALT / Ac. Úrico (M)	0,321	27			
LDH / AST (C)	0,758	24	0,2988	1,0374	N.S
LDH / AST (M)	0,442	27			
LDH / Ac. Úrico (C)	0,304	24	0,2988	0,3212	N.S
LDH / Ac. Úrico (M)	0,400	27			
Fósforo / AST (C)	0,648	24	0,2988	1,2617	N.S
Fósforo / AST (M)	0,271	27			
Fósforo / Ac. Úrico (C)	0,277	24	0,2988	0,2643	N.S
Fósforo / Ac. Úrico (M)	0,198	27			

5.- DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

5.- DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La propia naturaleza del trabajo que presentamos así como los escasos conocimientos relativos a efectos secundarios derivados del tratamiento de larga duración, justifican que necesariamente debamos hacer una serie de comentarios para centrar y actualizar el tema con especulaciones y conjeturas a veces sin fundamentación pero sí con argumentos lógicos. En consecuencia iniciaremos este capítulo haciendo un breve resumen sobre los hechos fundamentales desde un punto de vista histórico de la pineal y la melatonina.

Desde un punto de vista mitológico e histórico la glándula pineal ha pasado por distintos periodos; así existen menciones de la glándula pineal o epífisis desde épocas antiguas en la historia de los conocimientos científicos del organismo humano que no se han correspondido con el avance en el descubrimiento de su funcionalidad o funcionalidades, ya que hasta las últimas décadas no se ha iniciado la comprensión de algunos de sus mecanismos de compleja funcionalidad y de sus interrelaciones con otros órganos y sistemas (334).

La glándula pineal es un órgano filogenéticamente antiguo encontrándose presente desde hace millones de años en vertebrados inferiores. En especies inferiores cumple funciones fotorreceptoras y visuales, internalizándose con la evolución filogenética y desarrollando funciones neuroendocrinas.

Es un órgano de forma piriforme que se encuentra localizado en una depresión existente entre los dos colículos superiores y el borde posterior del cuerpo calloso **figura 5.1**. Pesa entre 100 y 150 gramos y no está conectada mediante neuronas neurosecretoras con el resto del cerebro. La vascularización y la inervación, principalmente del sistema simpático, proceden de las arterias coroideas posteriores y del ganglio cervical superior a través de los nervios conarios respectivamente **figura 5.2**.

La importancia de la glándula pineal para la evolución de los conocimientos del funcionamiento cerebral, depende del momento histórico que se considere ya que su importancia ha oscilado desde momentos de ensalzamiento hasta otros de minusvaloración.

Por ello y para centrar adecuadamente el papel de la glándula pineal se precisa una actualización de su funcionalidad a la luz de los descubrimientos modernos, pero también un conocimiento de los hallazgos históricos más importantes a través de las aportaciones de personalidades históricas de los campos mitológicos, filosóficos y científicos.

La historia sobre los conocimientos de la glándula pineal se pueden dividir en tres etapas o fases desde una perspectiva evolutiva **tabla 5.1, tabla 5.2**. Una primera fase que se puede denominar precientífica a la luz de los conocimientos actuales, con predominio de las conceptualizaciones mitológicas y la realización de los primeros estudios de anatomía comparada, que se extiende durante una época relativamente importante, aproximadamente desde

Fig. 5.1

Situación anatómica de la glándula pineal.

Muñoz Hoyos A, Fernández García JM, Acuña Castroviejo D. Aspectos morfofuncionales y fisiopatológicos de la glándula pineal. Consideraciones de interés pediátrico. Eds Muñoz Hoyos A, Fernández García JM, Acuña Castroviejo D, Madrid, 1994.

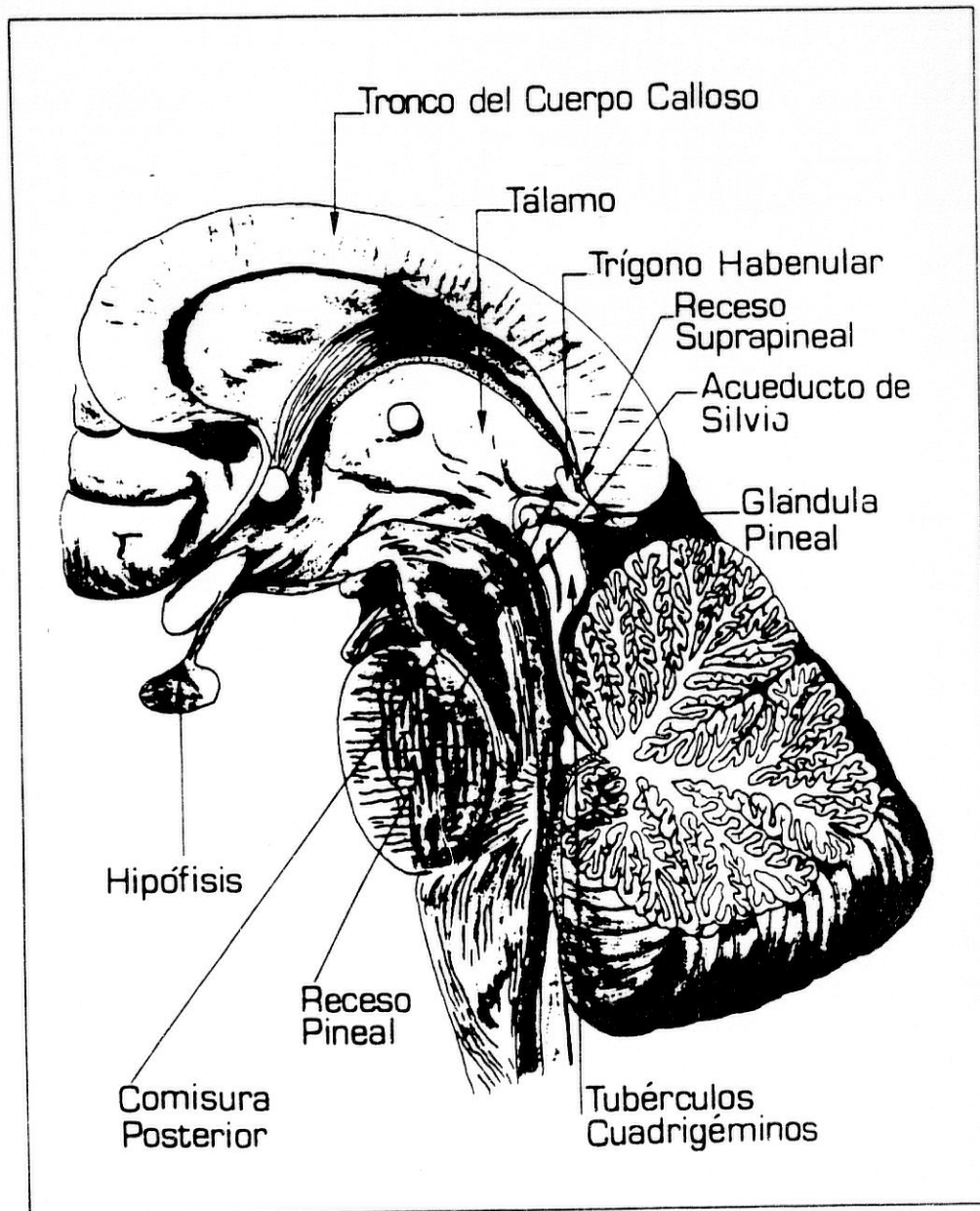
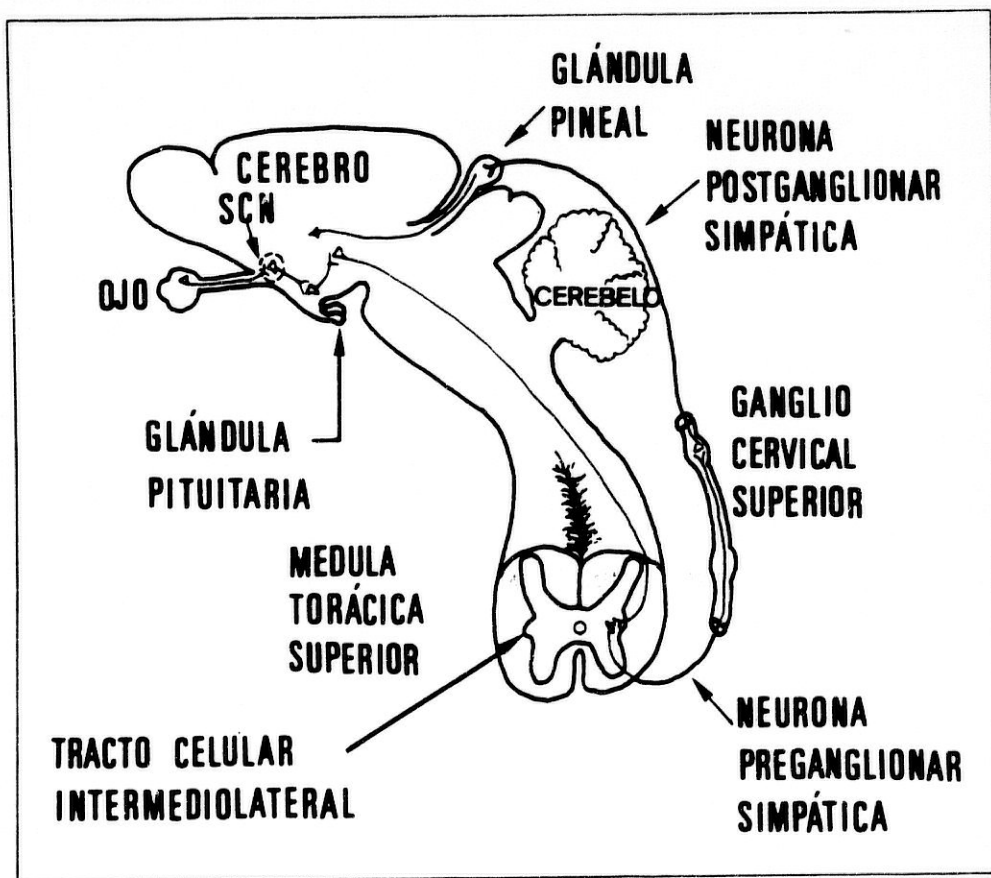


Fig. 5.2

Conexiones neurales entre los ojos y la glándula pineal. La información lumínica detectada por la retina de los mamíferos influye sobre la glándula pineal a través de un circuito neuronal formado por los sistemas nervioso central y periférico. Se han identificado sinapsis de esta vía en el SCN hipotalámico en el cordón intermediolateral de C8-T5 y en el ganglio cervical superior. La innervación central está formada por los axones de neuronas cerebrales que penetran en la glándula pineal. *Reiter RJ. The pineal and its indole products: Basic aspects and clinical applications. In Cohen MP, Foa PP (eds): The brain as an endocrine organ, pp 96-149. Endocrinology and metabolism, vol 3. Springer-Verlag, New York, 1989.*



los relatos homéricos en los que se propone una primera funcionalidad valvular con regulación del paso de humores al cerebro, hasta finales del siglo XVII en el que destaca la concepción de DESCARTES (335) de la glándula pineal como asiento del alma o de la percepción indicando en su libro "Las pasiones del alma", artículo 31:" ... Pero examinado el asunto detenidamente, creo haber llegado a la evidencia de que la parte del cuerpo en la que el alma ejerce inmediatamente sus funciones no es el corazón ni tampoco todo el cerebro, sino solamente la más interior de sus partes, que es una determinada glándula muy pequeña, situada en el centro de su sustancia y suspendida encima del conducto a través del cual los espíritus de las cavidades anteriores se comunican con los de las posteriores" . Una segunda etapa científica, que se inicia con el descubrimiento de los primeros efectos endocrinos cuando HEUBNE y OGLE en 1899 y de forma independiente descubrieron que los tumores de la glándula pineal podían producir pubertad precoz en algunos niños, y pigmentarios según McCORD y ALLEN en 1917 cuando objetivaron que se podía producir una modificación de la pigmentación cutánea de los anfibios con la administración de extractos pineales, línea de investigación que posteriormente culminaría con el aislamiento del primer producto epifisario hormonal, periodo que se extiende hasta la mitad de este siglo con la recopilación de conocimientos realizada por KITAY y ALTSCHULE en 1954 donde concluyeron con la atribución funcional de al menos tres propiedades: intervención en la modificación cromática de la piel de los invertebrados frente a estímulos o influencias ambientales, intervención en la función gonadal y alguna relación con la conducta (336).

Tabla 5.1

Etapas evolutivas de los conocimientos sobre la glándula pineal.

Conde López V, Cuesta Zorita MJ, Sigüenza AF. Aspectos mitológicos e históricos de la glándula pineal y su relación con trastornos mentales. An Psiquiatria 1989; 5 (3): 117-122.

Etapa antropofilosófica	Siglo III a C. Hasta siglo XVII
Etapa precientífica	Siglo XVIII hasta primera mitad siglo XX
Etapa científica o actual	Segunda mitad del siglo XX

Y una etapa que abarca hasta el momento actual, que parte del aislamiento e identificación del factor pineal aclarador de la piel de los vertebrados inferiores por LERNER y colaboradores, en 1959, identificando la primera hormona pineal y la más estudiada hasta el momento, la N-acetil-5-metoxitriptamina, que se denominó melatonina, ésto supuso un paso hacia adelante en la investigación de los aspectos funcionales de la glándula pineal, destacando dos aportaciones importantes que se realizaron al poco tiempo de la identificación de la melatonina. Así en 1965 HOFFMAN y REITER demostraron que la pinealectomía en animales inferiores suprimía los cambios gonadales acoplados a los ciclos luz/oscuridad, relacionándose la glándula pineal con un efecto inhibitor gonadal (334), por otra parte AXELROD y WURTMAN acuñaron el término transductor endocrino para la pineal, haciendo referencia a la

Tabla 5.2

Evolución histórica de los hallazgos sobre la glándula pineal.

Conde López V, Cuesta Zorita MJ, Sigüenza AF. Aspectos mitológicos e históricos de la glándula pineal y su relación con trastornos mentales. *An Psiquiatría* 1989; 5 (3): 117-122.

Autor y año	Teorías y/o descubrimientos
<i>1ª ETAPA O PERIODO ANTROPOFILOSÓFICO</i>	
Herófilo. Siglo III a. C.	Postula la teoría Pneumática ventricular para algunas funciones psíquicas, especialmente consciencia y memoria. Su influencia persiste hasta el siglo XVII.
Galeno. Siglo II d.C.	Emplea la denominación Konarium para la glándula pineal aludiendo a su morfología externa. Hipotetiza funciones de soporte vascular.
Avicena (980-1037)	Por la disposición externa al cerebro de la epífisis concluyó que no era parte integrante suya. Propuso función valvular controladora del paso de humores nocivos al cerebro, por analogía al píloro intestinal.
Descartes Siglo XVII	Le adjudicó una función receptora de la estimulación lumínica y derivadora de los humores internos hacia los ventrículos cerebrales, repartiéndose posteriormente por todo el organismo. Plantea la glándula como asiento del alma.
Gibson (1762)	Persisten las primeras influencias de Galeno. Publica el libro "The Anatomy of Human Body Epitomized". La describe por semejanza a un pene suspendido por dos testes, o tubérculos cuadrigéminos, denominándola por ello glándula pineal.
Morgagni (1796)	Encontró una mayor frecuencia de calcificaciones de la glándula pineal en pacientes con alteraciones mentales que en sanos, apoyando el origen pineal de los trastornos mentales.
<i>2ª ETAPA O PERIODO DE PRIMEROS ESTUDIOS CIENTÍFICOS</i>	
Heubner y Ogle (1899)	De forma independiente, encontraron relación entre la presentación de pubertad precoz con tumores pineales, hipotetizando una posible función inhibidora gonadal
McCord y Allen (1917)	Realizaron el descubrimiento empírico de la influencia de extractos pineales sobre la pigmentación de la piel de los anfibios.
Kitay y Altschule (1954)	Recopilaron los trabajos existentes sobre la glándula pineal, un total de 1.762 estudios
<i>3ª ETAPA O PERÍODO ACTUAL</i>	
Lerner y cols (1959)	Aislaron por primera vez la N-acetil-5-metoxi-triptamina y la denominaron melatonina
Axelrod y Wurtman (1965)	Describieron las rutas sintéticas de la melatonina en la pineal. Hipotetizaron una función transductora de información para la glándula pineal.
Hoffman y Reiter (1965)	Objetivaron una influencia en los cambios gonadales relacionados con las modificaciones del fotoperíodo. Estos cambios no se efectuaban en animales epifisectomizados. Hipotetizaron una función reguladora en los ritmos biológicos para la Glándula Pineal.

capacidad para transformar información neural en señales endocrinas (336). Además se sugirió la influencia de la glándula pineal en el control de las aves y se descubrieron las rutas biosintéticas de la melatonina. En las dos últimas décadas la pinealogía, o ciencia que estudia todo lo concerniente a la glándula pineal, ha iniciado un nuevo desarrollo gracias a la contribución de estudios científicos multidisciplinarios, tanto en la especie humana como en animales (337). Se han integrado estudios procedentes de distintos campos científicos: estudios anatomofisiológicos en sus aspectos microscópicos; estudios bioquímicos y neuroquímicos, con aislamiento de nuevos compuestos sintetizados en la glándula pineal, comprendiendo un número superior a la decena; estudios fisiológicos sobre los mecanismos de regulación pineal, principalmente neurorregulación, relacionada con la longitud del fotoperíodo exterior; regulación a través de otras glándulas endocrinas y modificación de la función neural mediante productos pineales y no pineales (334); y otros estudios sobre los posibles efectos clínicos, sobre todo su papel como antioxidante, regulador de la función cerebral, antienvjecimiento, inmunomodulación, etc.

Mecanismos de acción de la melatonina

Se ha aceptado, que puesto que la aMT se clasifica como una hormona, al igual que otras hormonas puede actuar por vía de un receptor y con la mediación de un sistema de segundo mensajero alterando los sucesos celulares. Desafortunadamente, hasta fechas recientes a este área de investigación no se le ha dedicado el tiempo suficiente. Estudios iniciales que emplean aMT acetilada y tritiada y posteriormente ligandos tritiados metoxilados, no pudieron reproducir la existencia de receptores para aMT en tejidos cerebrales o periféricos. La llegada del ¹²⁵I-2-iodomelatonina sin embargo, ha proporcionado a los investigadores un ligando con una actividad altamente específica que aparentemente marca proteínas específicas implicadas en el *binding* de aMT, los estudios de un gran número de investigadores han identificado receptores en varias regiones cerebrales y en la retina, los cuales aparentemente cumplen los criterios para ser considerados como receptores.

En 1985, conscientes de la sorprendente falta de progreso en la investigación sobre receptores, se comenzó a investigar el punto de vista alternativo a aquel seguido por los principales pinealogistas. KENNAWAY y col (339) comenzaron a testar la hipótesis de que la aMT no actúa a través de un receptor, sino que es metabolizada intracelularmente en sitios diana específicos y que sus metabolitos median la acción de la aMT. Esta hipótesis se apoya en una serie de observaciones. En primer lugar otras hormonas como testosterona y tiroxina, son metabolizadas en células diana por enzimas que producen más componentes activos: dihidrotestosterona, triiodo-tironina. Segundo, se ha observado que la enzima indoleamina 2,3-dioxigenasa está presente en el cerebro de ratas y que la oxidación de aMT hacia N-acetil-N²-formil-5-metoxi-kynureamina y N-acetil-metoxi-kynureamina tiene lugar en dicha zona (340). En tercer lugar se ha indicado que la aMT, N-acetil-N²-formil-5-metoxi-kynureamina y en menor medida la N-acetil-metoxi-kynureamina, aumentan la secreción de prolactina cuando se inyectan por vía intraventricular en ratas (341). En cuarto lugar la N-acetil-metoxi-kynureamina, desplaza al diazepam tritiado de su lugar de unión a nivel del complejo ionóforo para el Cloro-

GABA receptor (325). Finalmente se ha demostrado que la N-acetil-metoxi-Kynureamina es un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas y que es más potente que la indometacina que la aspirina o que la melatonina (342).

La hipótesis examinada anteriormente y la hipótesis de que la aMT actúa a través de un receptor no son mutuamente excluyentes, algunas acciones de la aMT pueden llevarse a cabo mediante metabolitos y otras mediante receptores, una evaluación crítica de la literatura sobre receptores, sugieren que algunas observaciones han sido minusvaloradas por sus autores.

La primera observación de importancia con respecto a los estudios de receptores de aMT es que los sitios de alta afinidad no se encuentran uniformemente distribuidos por todo el cerebro, los principales lugares de unión se encuentran localizados a nivel del núcleo supraquiasmático y en la eminencia media/pars tuberalis, en la mayoría de los animales maduros estudiados. Esto impone de modo inmediato restricciones acerca del tipo de investigaciones que pueden ser realizadas para evaluar bioquímicamente los lugares de unión, por igual motivo muchas de las investigaciones hasta la fecha, han utilizado autorradiografías in vitro de los lugares de unión para ¹²⁵I-2-iodomelatonina en membrana de tejido cerebral, esta técnica es adecuada para estudios de localización de lugares de unión, pero tiene serias deficiencias si es utilizada en ausencia de rigurosos estudios de unión convencionales en preparaciones con células destruidas. En estudios de unión por autorradiografías in vitro, no se puede distinguir entre una unión a lugares de receptores específicos o a lugares de acepción, unión a proteínas de transporte, a proteínas transportadoras o a enzimas, más aún es probable que estén poderosamente influidos por ligandos endógenos dado que un lavado riguroso no se realiza de modo general antes de la exposición a radioligandos.

En el caso de los lugares de unión para aMT en el cerebro, la evaluación crítica en los lugares en preparación de células trituradas, se ha restringido al global del cerebro de ratas, hámster, lisar, y de cerebro de aves, y a la pars tuberalis de óvidos. Los estudios en cerebro completo de ratas y hámster han revelado lugares de unión de baja afinidad que poseen o una curva de saturación inusuales o una farmacología de la unión que no se corresponde con la especificidad conocida de la acción de la aMT. Sobre la base de una afinidad en rango nanomolar, su perfil farmacológico y su amplia distribución, DUBOCOVICH (320), ha llamado a estos receptores como ML-2. El papel fisiológico de estos lugares de unión, no es conocido.

En contraste con la afinidad nanomolar de los lugares de unión del ¹²⁵I-2-iodomelatonina a áreas cerebrales concretas como el SCN, área postrema y pars tuberalis de roedores es de muy alta afinidad típicamente 20-200 picomolar. En estos lugares concretos sólo la pars tuberalis de la oveja ha sido estudiada en detalles y es evidente que la especificidad farmacológica es consistente con la especificidad aceptada de la acción de la aMT, por ejemplo la N-acetil serotonina es varios grados de magnitud menos potente que la aMT. El análisis de la literatura sobre los lugares de alta afinidad, ha evidenciado algunos hallazgos inusuales y distorsionantes de la reacción de unión. A diferencia de la baja afinidad de los lugares de unión que tienen unas tasas de asociación y disociación rápida, en los sitios de alta afinidad se encuentra con frecuencia una cinética aberrante, los experimentos de disociación en los que excesos masivos de ligandos

no marcados se añaden a las incubaciones en equilibrio, han demostrado a menudo que el radioligando no es completamente desplazado. Más aún, la tasa de disociación resultó a menudo tan baja que los cálculos de la constante de afinidad usando el radio entre la tasa de disociación y la tasa de asociación, condujo a afinidades significativamente mayores que las calculadas tanto por saturación como por los métodos de desplazamiento. La unión de $^{125}\text{-I-2-iodomelatonina}$, es también muy dependiente de la temperatura (mayores afinidades a temperaturas elevadas) y la constante de afinidad calculada para el cerebro de pollo fue dependiente de la temperatura de incubación.

La revisión de la literatura permite afirmar que en algunos tejidos el *binding* de $^{125}\text{-I-2-iodomelatonina}$ a preparaciones de membrana puede no representar una unión a receptor. La evaluación de algunos estudios autorradiográficos in vitro utilizando el ligando yodado, nos lleva a la misma conclusión. Por ejemplo, es una observación común y ventajosa que el análisis autorradiográfico in vitro de la unión de alta afinidad para aMT es favorecido por la estabilidad de la unión durante el lavado prolongado de las membranas. De modo claro, este es un ejemplo de irreversibilidad o de un *binding* solo parcialmente reversible a las preparaciones de tejido, una proposición más directamente apoyada por los experimentos actuales de tasas de disociación. Posterior evidencia de características de unión inusuales usando el procedimiento autorradiográfico fue recientemente presentado por WEAVER y col en 1991 (343), que mostró isoterma de saturación y plot scatchard de $^{125}\text{-I-2-iodomelatonina}$ a SCN.y PVN. Los plot scatchard de sus datos mezclados claramente exhiben una curvatura descendente en cinco de seis casos, se ha resumido sus posibles " *downward curved scatchard plot* ":

- i. Ligandos marcados impuros.
- ii. Un efecto del microambiente de la membrana.
- iii. Binding irreversibles o internalización.
- iv. Degradación del ligando.
- v. Degradación de los lugares de unión.
- vi. Condiciones de binding no equilibradas.

A la vista de las consideraciones previas proponemos una serie de comentarios alternativos del binding de aMT:

- a. El binding a membrana de los ligandos de aMT, puede indicar la existencia de un transporte dependiente de energía (sistema de captación para la aMT). Tal sistema podría explicar la dependencia de la temperatura del binding y la observación de que las tasas de asociación es más rápida que las de disociación. Una vez dentro de la célula un enzima similar a la indoleamina-2,3-dioxigenasa puede metabolizar la aMT hacia metabolitos kinureaminas bioactivos.

- b. Los ligandos de aMT, pueden unirse a una forma de indoleamina-2,3-dioxigenasa acoplada a la membrana que metaboliza la aMT. Las diferencias de comportamiento entre los radioligandos iodados y tritados puede explicarse por el hecho de que el átomo de yodo está presente en el lugar de la rotura por mecanismos oxidativos de la molécula. La metabolización puede no ocurrir por en incubaciones homogeneizadas en preparaciones para autorradiografías in viro puesto que importantes cofactores y sustratos presumiblemente han sido lavados.
- c. Un lugar de unión aceptora fisiológicamente irrelevante está presente en algunos tejidos y bajo ciertas condiciones, una reacción química entre ^{125}I -2-iodomelatonina y la proteína. Como resultado, la proteína de unión puede ser iodada.
- d. Un binding fisiológicamente relevante está presente en algunos tejidos y una vez ocupado por aMT, se precipitan una serie de sucesos bioquímicos. Las dos alternativas que claramente no son mutuamente excluyentes implican:
1. El binding de aMT a un receptor unido a la membrana y/o por alteración de la síntesis proteica, vía interacción con el genoma o alterando un canal iónico.
 2. La aMT captada por la célula y metabolizada por la indoleamina-2,3-dioxigenasa y por la formamidasa para producir N-acetil-5-metoxi-kynureamina, este componente puede actuar directamente sobre los canales iónicos, sobre la síntesis de prostaglandinas o el genoma. Alternativamente puede tener su propio sistema receptor citosólico.

Por otra parte durante los últimos años se viene acumulando evidencia experimental que demuestra la existencia de una comunicación bidireccional entre el sistema neuroendocrino y el sistema inmune. Esta situación requiere que ambos sistemas deben compartir moléculas y señales comunes que, además, han de ser reconocidas por receptores también comunes en ambos sistemas. Una de las líneas de investigación desarrolladas por grupos próximos al nuestro tratan de caracterizar el sistema receptor efector para la melatonina en células inmunocompetentes humanas así como en animales de experimentación. Así en humanos se ha demostrado la existencia de receptores específicos para melatonina en linfocitos de sangre periférica, siendo preferentemente la subpoblación linfocitaria T la que específicamente los expresa, hechos que igualmente se han puesto de manifiesto en leucocitos polimorfonucleares neutrófilos. En animales de experimentación se ha demostrado su existencia en membranas del timo de rata y en linfocitos del bazo. En cuanto al mecanismo de acción y base molecular del sistema de transducción de señal de la melatonina en el sistema inmune se ha demostrado en linfocitos de sangre periférica que los receptores de melatonina de alta afinidad potencian el efecto estimulador que tienen el péptido intestinal vasoactivo (VIP) sobre la producción de AMPc, mientras que los receptores de baja afinidad parecen estar acoplados a la producción de GMPc. Por otra parte, en los linfocitos del bazo de la rata, se ha demostrado que la melatonina inhibe la producción de AMPc estimulada por el forskolin, potente inhibidor de la adenil ciclasa. Sin

embargo, tanto en linfocitos humanos como en linfocitos de rata, la melatonina por sí sola no ejerce ningún efecto sobre la producción de AMPc (344).

Así pues, la melatonina ejerce una gran variedad de acciones sobre diversos órganos tanto dentro como fuera del sistema nervioso central, entre los que se incluyen: hipotálamo, cerebro medio, hipófisis, nervios periféricos, gónadas, y la propia glándula pineal. El tratamiento con melatonina modifica diversos indicadores de la función hipotalámica, que comprenden las tasas de recambio de diferentes neurotransmisores como son la serotonina, la dopamina y el GABA. Parece que el efecto principal iría mediado por los cambios de la serotonina, pero también modifica la secreción y el contenido hipotalámico de LHRH y la síntesis proteica, en particular de la tubulina, que es la subunidad proteica del sistema microtubular neuronal, afectando por tanto a la conducción del impulso nervioso.

Un aspecto importante del mecanismo de acción de la melatonina es su similitud estructural con la indometacina, agente antiinflamatorio que inhibe la síntesis de prostaglandinas. Esta semejanza llevó a plantear que la melatonina inhibiese la síntesis de prostaglandinas en sus órganos efectores, lo que se ha comprobado en estudios *in vitro* a niveles del hipotálamo medio basal y del útero. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas tanto por inyección de indometacina como de melatonina provoca un cuadro neuroendocrino semejante: ambos inhiben la liberación de LH inducida por estrógenos, la elevación postcastración de LH y el ritmo pulsátil de liberación de LH en ratas castradas. Por diversos estudios se ha llegado a la conclusión de que estos efectos son neuronales y no hipofisarios.

La existencia de receptores de melatonina en la propia glándula pineal, desempeña un papel importante en regulación de dicha glándula. La glándula pineal presenta oscilaciones diarias en su sensibilidad a la administración de melatonina exógena. Estas oscilaciones parecen depender del número de receptores disponibles en cada momento, que a su vez están regulados por los niveles de melatonina circulante. Es posible que la presencia de concentraciones elevadas de la hormona durante la noche, produzca hacia el final de la fase oscura una desensibilización de los receptores, que se exterioriza por la refractariedad a la hormona exógena, mientras que los bajos niveles de hormona circulante durante los periodos de luz, permiten el restablecimiento paulatino de dichos receptores, por tanto, de su sensibilidad a la administración exógena de dicha hormona.

Además, recientemente se ha descrito que la melatonina es el más potente agente antioxidante conocido, capaz de proteger la integridad de las células y organelas al "barrer" los más peligrosos radicales libres originados por el metabolismo aeróbico de las células, puesto que su liposolubilidad le permite llegar a cualquier parte de la célula. Esta capacidad de la melatonina no se ejercería por su unión a receptor alguno (326).

Una molécula importante como es el óxido nítrico, neurotransmisor que media el efecto del glutamato, como principal neurotransmisor activador del SNC. El glutamato, tras su unión a receptores NMDA abre los canales del Ca, permitiendo su entrada al interior de la neurona. El Ca se une a la calmodulina y este complejo se une, a su vez, a un dominio específico existente

en el enzima óxido nítrico sintetasa, activándolo. Dicho enzima utilizando L-arginina como sustrato, libera L-citrulina y óxido nítrico. El óxido nítrico rápidamente difunde a la célula diana provocando un aumento de la producción de GMPc tras activación de la guanilato ciclasa. Se ha comprobado que la actividad de la óxido nítrico sintetasa en el cerebelo de rata es inhibida con un efecto dosis dependiente por la melatonina sin carácter competitivo que se acompaña de un descenso de GMPc. Sin embargo el efecto inhibitorio de la melatonina puede ser compensado añadiendo calmodulina exógena. Por tanto, la melatonina, a dosis que pueden ser consideradas como fisiológicas durante el periodo de oscuridad, es capaz de inhibir la actividad óxido nítrico sintetasa en cerebelo mediante un mecanismo en el que está implicada la calmodulina. Además, la inhibición de la actividad enzimática se acompaña de una disminución de GMPc. Estos resultados representan un nuevo mecanismo de acción de la melatonina no mediado por receptores y que podría explicar, al menos en parte, los efectos de la melatonina en el SNC (345).

Otro efecto importante atribuido a la melatonina consiste en su papel protector sobre el sistema nervioso central. Así se considera que la melatonina modula el principal sistema neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central de los mamíferos, el complejo receptor GABA-benzodiazepinas potenciando su actividad ante situaciones de hiperexcitabilidad neuronal. La melatonina regula específicamente el receptor central de benzodiazepinas (BNZ), aumentando la capacidad de dichos receptores a través de una compleja interacción que incluye la participación de los péptidos conductuales derivados del ACTH y del sistema opioide endógeno. La melatonina no interacciona con los sitios receptores de las BNZ, y aunque en su acción parecen intervenir los receptores opioides, posiblemente se realice a través de un mecanismo intracelular y no de membrana. Esta hipótesis viene demostrada por distintos hechos:

1) La melatonina bloquea la actividad eléctrica neuronal, efecto que presenta una latencia de 2-4 min tras su eyección iontoforética.

2) La melatonina, compuesto extraordinariamente lipofílico no se equilibra a ambos lados de la membrana celular, sino que su entrada a la célula está controlada por sistemas no bien conocidos, pero que implicaran un mecanismo de "uptake", transporte y/o metabolización en la célula. En este sentido, pensamos que los sitios de unión descritos en la membrana celular mediante técnicas de unión de ligando con ¹²⁵I-2 iodomelatonina son sitios de unión transporte para la hormona pineal, y no verdaderos sitios receptores.

La reciente caracterización de sitios de unión específicos para la melatonina en el núcleo celular de diferentes tejidos y especies animales, así como la demostración de su acumulación en el núcleo celular y de sus efectos como regulador genómico, apuntan hacia esos sitios de unión nucleares como verdaderos receptores de la melatonina (346).

Hasta este punto hemos revisado los trabajos y teorías más interesantes pero no hay que olvidar que esta disciplina avanza a un ritmo ciertamente espectacular y recientemente se está produciendo una explosión de trabajos, no sólo a nivel básico sino a nivel clínico, procedentes de muy diversas disciplinas con aportaciones ciertamente interesantes. En este orden de ideas a modo de ejemplo queremos recordar por ejemplo la caracterización de receptores nucleares para

melatonina, la teórica intervención de las kynurenaminas como neurotransmisores intracelulares, su participación en mecanismos básicos de la neurotransmisión, el papel protector, como ya fue citado, no solo a nivel celular sino más específicamente a nivel nuclear y del DNA. Todo ello centra un tema ciertamente complejo que avanza con gran rapidez pero que a su vez ofrece incógnitas básicas y por otra parte fundamentales. Desde un punto de vista clínico recordemos como el conocimiento endocrinológico tanto en la fisiología como en la patología se ha ido desarrollando aproximadamente por décadas y hubo una etapa del descubrimiento del páncreas como órgano endocrino y en consecuencia del estudio y tratamiento de la diabetes, otra etapa en la que se profundizó en el conocimiento del eje gonadal describiéndose no solamente la fisiología sino trastornos fisiológicos hasta ese momento no bien caracterizados; una tercera etapa en cierto modo simultaneada con las anteriores en las que se tipifican las funciones de la glándula tiroidea y se descubren situaciones patológicas de gran interés clínico y más recientemente etapas de mayor dificultad entre las que hay que mencionar el conocimiento hipofisario y su actividad glandular, la identificación del hipotálamo como órgano endocrino, así como el papel del cerebro, tubo digestivo, etc en su vertiente hormonal. Una lectura simplista de esta cronología de conocimientos que venimos señalando parece mostrar un cierto nivel de dificultad en los descubrimientos. De hecho, creemos que actualmente hemos entrado en otra etapa nueva que sería la etapa del conocimiento del órgano pineal, la cual sería más compleja y por tanto más tardía en base a los siguientes argumentos:

- a.- Se trata de una glándula localizada en el centro anatómico por excelencia del cerebro o lo que es lo mismo en el lugar de mayor protección que podemos encontrar en el organismo humano.
- b.- Sus productos hormonales tienen las características de ser, por una parte muy básicos, en concreto la N-acetil-5-metoxi-triptamina que es una sustancia muy elemental y de fácil síntesis, tanto que está presente en toda la escala animal. Su acción, además se ejerce en cantidades picográficas.
- c.- Los efectos conocidos parecen obedecer a respuestas integradoras, sincronizadoras y protectoras.

Por todo ello creemos que como clínicos, tenemos la necesidad y obligación de empezar a investigar sobre el papel de la melatonina y por supuesto de sus posibilidades como argumento terapéutico. En consecuencia, creemos que el trabajo que presentamos responde a esta necesidad ya que existe suficiente información de las disciplinas básicas y hasta el momento la información clínica y el beneficio que esto puede reportar no han sido bien determinados. En este orden de ideas pasamos a comentar los efectos principales que hasta ahora han sido atribuidos a la acción hormonal así como el interés de los mismos desde el punto de vista clínico.

Posibilidades terapéuticas de la N-acetil-5-metoxi-triptamina

En cuanto a los posibles usos terapéuticos de la melatonina, es importante tener en cuenta

el hecho de que la melatonina es una sustancia endógena, que se sintetiza con facilidad con un coste bajo y que es atóxica en cuanto a su administración aguda (338). Aun administrada en dosis muy elevadas provoca una mínima repercusión hormonal (305) y a nivel clínico, una sensación de bienestar, sedación e inducción del sueño con una disminución en su período de latencia y un incremento de su duración que va seguido de un descenso de la temperatura corporal (338).

1.- Capacidad inductora del sueño

La posibilidad de emplear la melatonina en el tratamiento de los trastornos del sueño parece bastante evidente en las diferentes referencias bibliográficas, en prácticamente todas se relata como efecto clínico evidente la sensación de somnolencia con un efecto hipnótico claro y una interesante reducción del periodo de latencia. Una de las poblaciones que presenta más trastornos del sueño son los ancianos. Precisamente en ellos se ha realizado un estudio en el que se administró 2 mg de melatonina de liberación controlada durante tres semanas en comparación con un placebo (314).

Las alteraciones del sueño son más comunes a medida que avanza la edad. La alta frecuencia de trastornos del sueño en los ancianos puede obedecer a factores endógenos primarios, a alteraciones relacionadas con el sueño, y al aumento de la probabilidad de enfermedad y el uso de fármacos, que pueden conducir a alteraciones secundarias del sueño (347).

Varios estudios han demostrado un deterioro relacionado con la edad del sistema de mantenimiento de los ritmos circadianos; consecuentemente las amplitudes de la temperatura corporal central y de los ritmos endocrinos están reducidos en la vejez (348). La melatonina (N-acetil-5-metoxi-triptamina) puede reajustar el inicio del sueño a través de sus efectos sincronizadores sobre el reloj biológico interno (349). Además sabemos que la melatonina se metaboliza rápidamente en el hígado y más del 85% es excretada por la orina en forma de 6-sulfatoximelatonina, pudiendo utilizar esta medida como fiable en relación al perfil sérico de melatonina (314). En algunos estudios se ha observado que la excreción urinaria de 6-sulfatoximelatonina es significativamente menor y que el comienzo de la excreción y el tiempo máximo mostraban un retraso en los ancianos sanos que presentaban insomnio en comparación con controles de edad equiparable sin trastornos del sueño (350). La alteración en la producción de melatonina pueden contribuir al aumento de la frecuencia de las alteraciones del sueño en la vejez. Por otra parte factores sin ninguna relación con la melatonina pueden dar lugar a alteraciones del sueño en este grupo de edad. Por ejemplo, el aumento relacionado con la edad de las enfermedades crónicas, particularmente las que causan dolor, disnea, aumento de la frecuencia urinaria y molestias gastrointestinales, y los efectos adversos de los fármacos tales como náuseas, sudoración, prurito o frecuencia miccional, pueden también causar reiteración del despertar y alteración del sueño. Aparte de los efectos adversos no específicos de los fármacos sobre la calidad del sueño, algunos fármacos pueden alterar específicamente el sueño inhibiendo o alterando el ritmo de melatonina.

Las benzodiazepinas, los fármacos más comúnmente utilizados en el tratamiento del insomnio, pueden potenciar la inhibición de la síntesis de melatonina y la secreción inducida por

el ácido gammaaminobutírico (128), (351).

También los bloqueantes beta , ampliamente utilizados para el tratamiento de la hipertensión , en las alteraciones cardiacas, pueden asociarse con trastornos del sueño ya que tales fármacos inhiben la producción de melatonina por fijación a los adrenoceptores beta (352).

La administración oral, intranasal o intravenosa de melatonina exógena aumenta el sueño diurno con patrones electroencefalográficos normales o de aumento de los movimientos oculares rápidos (REM), pero los efectos sobre el sueño nocturno son equívocos (349). La melatonina se elimina rápidamente con una vida media sérica de sólo 40-50 minutos; las concentraciones alcanzan el máximo dentro de 20 minutos de la administración oral y luego descienden rápidamente. Así para mantener las concentraciones séricas efectivas de melatonina durante la noche, se requiere la administración de dosis elevadas o dosis bajas repetidas. Se ha investigado una formulación de melatonina de liberación controlada (2mg), que fue diseñada para mantener concentraciones efectivas de la hormona durante toda la noche.

Se ha observado que en la población geriátrica sana con producción de melatonina reducida, una semana de tratamiento con melatonina de liberación controlada aumentaba el mantenimiento del sueño, mientras que el tratamiento con preparaciones de liberación rápida de melatonina sólo mejoraban el inicio del sueño.

En pacientes ancianos con enfermedades crónicas, que usan sustancias que habitualmente descienden los niveles de melatonina la administración de melatonina de liberación controlada durante tres semanas ocasionó diferencias significativas en la eficacia del sueño y en el tiempo acumulado de vigilia después de conciliar el sueño **Tabla 5.3**; se observó una tendencia a la latencia del sueño más baja con la melatonina; sin embargo no afectó significativamente el tiempo total de sueño.

Esto demuestra que a pesar de la presencia de enfermedades crónicas y el uso de fármacos, la melatonina de liberación controlada ejerce un efecto beneficioso global sobre la calidad del sueño en personas de edad avanzada. Están bien establecidos los efectos terapéuticos de la melatonina sobre las alteraciones del sueño de tipo circadiano en personas ciegas, viajeros con jet-lag, y en pacientes con síndrome de fase de sueño retardada (349). Sin embargo, en personas con insomnio crónico y en adultos sanos con insomnio inducido artificialmente, la melatonina a dosis de 1-75mg administrada durante una semana no mostró efectos hipnóticos consistentes, aunque se produjo alguna mejoría del sueño.

Los estudios realizados (314), ponen de manifiesto la utilidad de la melatonina de liberación controlada en el tratamiento de las alteraciones del sueño padecidas por individuos ancianos en los que se hace objetivable un descenso de los niveles de melatonina mediante la determinación de sulfatoximelatonina en orina que como previamente habíamos mencionado guarda un paralelismo con la melatonina plasmática; dicha eficacia no se ve reflejada en otros estudios en los que no se objetivaron alteraciones en los niveles de melatonina o en su ritmo de secreción. La mejoría en las variables del sueño reflejadas en la tabla 5.3 no se manifiestan de

forma significativa en otros estudios más breves (de una semana), lo que nos indica la eficacia del tratamiento a más largo plazo probablemente porque sea necesaria una sobre-regulación de los receptores de melatonina. En ratas viejas, la densidad y el ritmo diurno de puntos de fijación en áreas específicas del cerebro es reducida y la melatonina administrada en el agua durante treinta días aumentó la densidad de los sitios de fijación de melatonina en algunas de estas áreas (353). Si tales mecanismos ocurren en seres humanos, los ancianos insomnicos con déficit de melatonina pueden tener una reducción de la cantidad de receptores de melatonina; por consiguiente, tales individuos podrían requerir una exposición prolongada para recuperar la sensibilidad específica de esta hormona. Otra posible explicación es que estén implicados los efectos sincronizadores de la melatonina sobre el reloj biológico. Estos efectos sincronizadores se manifiestan sólo a determinadas horas del día. Como resultado del deterioro del reloj biológico en los ancianos, los efectos sincronizadores de la melatonina sobre el cerebro pueden

Tabla 5.3

Variables del sueño obtenidas por actigrafía

Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Mejoría de la calidad de sueño en los ancianos por el tratamiento con melatonina de liberación controlada. Lancet (Ed Esp) 1996; 28: 26-29.

Variable	Media (DE; rango) del promedio de tres noches para cada sujeto			
	Pretratamiento	Tras tres semanas de placebo	Tras tres semanas de melatonina	p
Eficiencia del sueño (%)	75 (3; 52-92)	75 (3; 53-89)	83 (4; 56-96)	<0,001
Latencia (min)	25 (3; 19-53)	33 (7; 10-102)	19 (5; 3-49)	0,088
Tiempo acumulado de vigilia(min)	82 (18; 12-209)	73 (13; 10-179)	49 (14; 6-194)	<0,001
Tiempo de sueño total (min)	352 (19; 251-462)	365 (20; 249-535)	360 (21; 212-508)	0,49

reducir progresivamente los ciclos día noche. Por lo tanto la melatonina exógena puede no coincidir con la respuesta máxima a esta hormona y pueden ser necesarios varios días de tratamiento para sincronizar el ciclo sueño/ vigilia con los ciclos día /noche.

El insomnio relacionado con el déficit de melatonina es frecuente, independientemente de que sea causado por envejecimiento, tratamiento farmacológico o ambos. El enfoque terapéutico racional del insomnio debe iniciarse con el intento de identificar enfermedades y fármacos que puedan alterar secundariamente el sueño normal. Tales enfermedades deben ser tratadas, eliminar los fármacos responsables o reducir sus respectivas dosis. El paso siguiente debe ser la evaluación del perfil de melatonina nocturna midiendo la 6-sultatoximetatonina en orina. Siempre que se encuentre un déficit de melatonina, puede ensayarse el tratamiento sustitutivo (preferentemente con una preparación de liberación controlada) durante un mínimo

de tres semanas. Si se consigue un efecto beneficioso sobre el sueño, debe intentarse una reducción gradual de la dosis de medicación hipnótica durante el tratamiento sustitutivo con melatonina.

En cuanto a los efectos adversos observados en estos estudios, prácticamente no refieren ninguno, sólo la presencia de prurito que apareció también con la ingesta de placebo y desapareció en ambos casos de forma espontánea. Refieren la normalidad de la función hepática y renal; datos éstos últimos que concuerdan con los obtenidos en nuestro estudio siempre referidos en la segunda extracción es decir, tras un mes de tratamiento, puesto que como manifiestan nuestros resultados se produjeron modificaciones significativas de las de las transaminasas en la tercera extracción, lo que hace referencia a un tratamiento más prolongado, aunque también debemos considerar las diferentes dosis empleadas en nuestro estudio. Sin embargo en ninguno de nuestros casos se evidenció prurito.

Otro grupo con alteraciones del sueño lo constituyen los ciegos, se sabe que aproximadamente más del 50% de esta población tienen un ritmo circadiano en free-running con una duración mayor de 24 horas y de forma cíclica, en algunos de estos casos, presentan alteraciones del sueño. La melatonina puede suponer dentro de poco tiempo la mejoría del patrón de sueño/vigilia en los individuos ciegos en free-running. Sin embargo todavía no está claro si el efecto está mediado por un mecanismo hipnótico o por un mecanismo circadiano. La evidencia más clarificadora del reentrenamiento de un ritmo en free-running fue aportada por PALM y colaboradores en 1991 (349), en un niño de 9 años de edad con un ciclo sueño/vigilia en free-running con una duración estimada de 24.75 horas, se le administró 0,5 mg de melatonina a las 18.00 horas. Esto llevó indujo un patrón regular sueño/vigilia de 24 horas con normalización de los ritmos endógenos de melatonina y cortisol. Después de cinco meses de tratamiento, la melatonina fue sustituida por un placebo con lo que el patrón de sueño del niño se deterioró de nuevo a niveles previos revirtiendo el sistema circadiano a un período mayor de 24 horas. Es por tanto razonable asumir en este paciente que la melatonina mejoró el comportamiento sueño/vigilia por una acción indirecta en el sistema circadiano. Aunque el mecanismo no está claro en los estudios realizados se sugiere que la administración de melatonina que mejora el sueño tras la administración nocturna lo haría por sus efectos hipnóticos, mientras la administración por la tarde sería más probable que estuviese relacionado con mecanismos circadianos.

Las drogas que aceleran el reentrenamiento de los sistemas circadianos individuales en los viajes internacionales ocupan un interesante punto de estudio en las compañías farmacéuticas. La capacidad de la melatonina para modular el sistema circadiano ha determinado su empleo en el tratamiento de los trastornos del sueño asociados al jet-lag. En un estudio realizado por ARENDT y colaboradores en 1987 (354) se administró melatonina a 17 sujetos por encima de un período de 14 días tras un vuelo de Londres a San Francisco. Comparando con el placebo, la melatonina redujo significativamente los efectos negativos del jet-lag e incrementó también de forma significativa la sensación subjetiva de alerta. También aportaron al recibir melatonina un descenso de la latencia del sueño y una mejoría en la calidad del sueño, además los ritmos endógenos de cortisol y melatonina se resincronizaron más rápidamente que en los individuos

que habian recibido placebo. Otro estudio aportado por PETRIE y col según recoge la revisión de DAWSON (349) informa de la administración de melatonina a 20 voluntarios con un vuelo transcontinental recibiendo un pretratamiento durante tres días con 5 mg de melatonina oral, también durante el vuelo y de forma diaria durante tres días tras la llegada a su destino. Comparado con el placebo el grupo que tomó melatonina manifestaron de forma significativa menos sensación de jet-lag y precisaron menos tiempo para el establecimiento de un patrón normal de sueño. Los sujetos tratados con aMT también alcanzaron la vitalidad antes que los individuos que tomaron placebo y reflejaron menos cansancio durante el día.

Uno de los mecanismos propuestos de la inducción del sueño proporcionada por la aMT según autores como DAWSON, BADIA, CAGNACCI etc , ya referida desde 1967 por BARCHAS es la capacidad de la N-acetil-5-metoxitriptamina en inducir hipotermia y consecuentemente alargar el periodo de sueño, en especies animales y también en el ser humano, donde se considera que podría afectar el comportamiento sueño/vigilia por mecanismos termorreguladores directos. Sin embargo la relación entre los efectos hipotérmicos de dosis farmacológicas de melatonina y el papel en la fisiología es todavía especulativo.

El mecanismo fisiológico de inducción del sueño de la melatonina parece bastante diferente del de otros hipnóticos utilizados clínicamente como son las benzodiazepinas, barbitúricos y antihistamínicos. Sin embargo no se puede aconsejar tan prematuramente como alternativa directa a las drogas comúnmente usadas. La diferente acción fisiológica, la acción de posible tiempo-sensibilidad y la subjetividad de los efectos sugieren que solamente sea administrada en pacientes de la población correctamente seleccionados e individualizar el tratamiento con dosis apropiadas en cada caso. En general, la melatonina puede ser más apropiada para iniciar el sueño en pacientes con bajos niveles de melatonina, es decir en la población anciana en los que los niveles van descendiendo progresivamente con la edad, en los casos de supresión farmacológica de los niveles de melatonina o en el caso de ritmos endógenos alterados con fases de sueño corto.

2.- Acción antiepiléptica.

Algunos laboratorios especializados en epilepsia mayor han utilizado preparados biopsicos para el estudio de las propiedades electrofisiológicas de las neuronas corticales humanas en tejidos resecados de pacientes con epilepsia intratable. Estos estudios han confirmado que las células neocorticales adultas e hipocampales piramidales tienen propiedades electrofisiológicas similares a las observadas previamente en animales como la rata y el gato. Aunque las resecciones quirúrgicas de la mayoría de los estudios en tejidos humanos han sido realizadas en resecciones simples de adultos con epilepsia del lóbulo temporal, en los últimos años también se ha realizado tratamiento quirúrgico en adolescentes e incluso niños indicado por la interferencia que los tejidos anormales originan sobre el desarrollo.

De forma unánime, está aceptado que la excitabilidad y la transmisión sináptica inhibitoria entre las neuronas corticales depende de los aminoácidos transmisores glutamato y GABA respectivamente. El potencial excitador postsináptico se encuentra mediado por

receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y no-NMDA. El bloqueo de los canales dependientes de Mg del receptor NMDA y la despolarización de membrana origina un gran flujo a través del canal, principalmente más la despolarización; este mecanismo con un feed-back positivo es una de las razones por las que este subtipo de receptor ha recibido una considerable atención en las investigaciones sobre epilepsia. El potencial inhibitorio postsináptico en las neuronas corticales de los mamíferos está generado por los receptores GABA **Tabla 5.4**; los receptores GABA_A son los responsables del potencial inhibitorio postsináptico rápido mediado por cloro, que además se encuentra directamente acoplado al receptor y cuya activación conduce un influjo de iones cloro al interior de la célula con una hiperpolarización de la misma lo que a su vez conlleva un aumento del umbral para desencadenar el potencial de acción, convirtiendo estas células en menos sensibles a las señales excitadoras despolarizantes; y los receptores GABA_B del potencial inhibitorio postsináptico lento mediado por potasio al que activa y un canal de calcio y adenilatociclasa que inhibe. El receptor GABA_B juega un papel menos prominente en la mediación de los efectos del GABA y no es influenciado por la benzodiazepinas. El bloqueo farmacológico de los receptores GABA_A con antagonistas como bicuculina y picrotoxin conduce a un cambio en la despolarización y descargas epileptiformes, correlacionándose esta situación celular con las puntas EEG, lo que supone una forma simple de epilepsia. Aunque una variedad de mecanismos sinápticos y no sinápticos parecen contribuir en la característica sincronización de la actividad epileptiforme, los circuitos locales gabaérgicos y glutamatérgicos son importantes no solo en la normal integración neuronal sino también en la sincronización y reclutamiento de la actividad epileptiforme. Dos son las hipótesis interrelacionadas en las investigaciones de la epilepsia que circuitos inhibitorios locales inhiben tónicamente los circuitos excitatorios y que la depresión de la transmisión inhibitoria se acompaña de interacciones excitatorias polisinápticas que conducen a descargas epilépticas. Estas descargas pueden jugar un papel en el inicio de los ataques epilépticos, por lo tanto un entendimiento de la base de los mecanismos celulares de las descargas interictales representa un fundamento crítico para el entendimiento de los mecanismos de la epileptogénesis. [355].

Por la importancia de los mediadores químicos dentro del SNC estos compuestos han sido estudiados ampliamente en relación con la epilepsia. En busca de alguna alteración bioquímica que pudiera aportar información acerca de la fisiopatogenia de esta enfermedad se ha estudiado la excreción urinaria de serotonina y de los 5-hidroxiindoles totales en pacientes con distinto grado de afectación. Se encontró una disminución significativa de la excreción de ambos compuestos en relación a los sujetos controles en el grupo de pacientes menos graves, en aquellos con crisis de más breve duración y en los que tenían mejor respuesta terapéutica. En general se ha observado una tendencia al aumento de la excreción de estos compuestos con la gravedad de la enfermedad y de algunos síntomas, como son la respuesta terapéutica, la duración de las crisis, las alteraciones mentales y el EEG. Estos estudios [356], demuestran una probable alteración del sistema serotoninérgico en el curso de la epilepsia.

Un aspecto conocido es que muchos pacientes epilépticos presentan los ataques convulsivos con una periodicidad repetitiva. Se ha estimado que más del 60% de las epilepsias están asociadas de forma temporal con el ciclo sueño/vigilia, debido a alteraciones EEG

Tabla 5.4

Clasificación farmacológica de los receptores de GABA

Muñoz Hoyos A, Fernández García JM, Acuña Castroviejo D. Aspectos morfofuncionales y fisiopatológicos de la glándula pineal. Consideraciones de interés pediátrico. Eds Muñoz Hoyos A, Fernández García JM, Acuña Castroviejo D, Madrid, 1994.

Aspecto farmacológico	Receptores GABA _A	Receptores GABA _B
Agonista común	GABA	GABA
Agonista selectivo	Muscinol	Baclofén
Antagonista selectivo	Bicucullina	Acidoδamino valérico
Efector	Canal de cloro	Canal de calcio ↓ Adenilatociclasa ↓ Canal de potasio ↑
Modulación alostérica	Benzodiazepinas Barbitúricos Algunos anticonvulsivantes	

producidas por el sueño o el despertar según unos autores, o por un cambio en la sensibilidad convulsiva a lo largo de las 24 horas del día, independientemente del estado de vigilia del paciente según otros.

Mediante la monitorización EEG, se ha determinado la correlación entre la periodicidad EEG y la sensibilidad convulsiva. Puesto que otras funciones biológicas periódicas son reguladas por estructuras neurales, incluyendo el núcleo supraquiasmático y la glándula pineal, se ha investigado si los ritmos en la sensibilidad convulsiva pudieran estar modulados por estas estructuras cerebrales, encontrándose numerosas evidencias, sobre todo en experimentación animal que apoyan la participación de la glándula pineal en patología convulsiva.

Las ratas tiene una sensibilidad diferente para las convulsiones audiogénicas dependiendo de la hora del día en que son expuestas a los estímulos. El mandril fotosensitivo parece tener un ritmo de sensibilidad para la inducción de convulsiones que se correlaciona con su ritmo diario de cortisol. Se ha observado un ritmo de complejos espigas-ondas en el EEG de rata que dependía del ciclo luz/oscuridad. Se ha implicado a la melatonina en su capacidad para modificar el ritmo circadiano de la catalepsia inducida por ketamina y las ausencias inducidas por gamma-hidroxi-butilato en pollos. Las ráfagas de luz o la exposición a otros ritmos distintos de luz inducen convulsiones en ciertos pacientes epilépticos, así como en el gato. La exposición constante a la luz eliminó el ritmo de sensibilidad convulsiva en mandriles en mandriles que normalmente es observado en un fotoperiodo de doce horas de luz y otras doce de oscuridad. Los

mandriles mantenidos bajo luz constante presentaron un aumento de la sensibilidad convulsiva comparado con los mandriles expuestos al fotoperiodo comentado.

De forma natural ocurren cambios estacionales del fotoperiodo, con aumento o disminución de la duración del día según la época del año. Estos cambios pueden ser responsables de las alteraciones temporales en la actividad convulsiva. Se ha sugerido que existe un componente estacional o lunar de la epilepsia en humanos y en modelos experimentales. Estudios epidemiológicos sugieren que el ser humano es más susceptible a las convulsiones durante el verano.

En experimentación animal hay cuatro formas principales de producir convulsiones:

- 1.- Químico: (PTZ, bicuculina, estricnina).
- 2.- Sensoriales: (electrochoque, sonidos, luz...).
- 3.- Genético (babuino, ratón DBA/2, perro, gerbo).
- 4.- Mecanismo quirúrgico (pinelectomía).

BINDONI y RIZZO obtuvieron en 1965 un registro de características convulsivas en el hipocampo de conejos pinealectomizados, tras estimulación del hipocampo contralateral. Así mismo tras la extirpación de la pineal la actividad eléctrica cerebral hace al animal más susceptible a los cuadros convulsivos (357). Las descargas paroxísticas de ondas lentas de gran amplitud también se observan tras la inyección intraventricular de un anticuerpo antimelatonina. Esto indicaría que la melatonina de secreción endógena puede ser una sustancia inhibidora del SNC (358).

En ratas hembras pinealectomizadas se describen descargas paroxísticas en corteza, similares a las convulsivas. Por extirpación quirúrgica de las paratiroides seguida días después de pinealectomía, el 80% de las ratas desarrollan convulsiones intermitentes (357). El gerbo exhibe convulsiones después de una simple pinealectomía, según PHILO, sin necesidad de extirpar las paratiroides previamente (359). En ninguna de las dos especies se modifican las convulsiones con extractos pineales. La implantación de melatonina por implante subcutáneo en el gerbo pinealectomizado si tiene propiedades antiepilépticas (360), no ocurriendo así en la rata. La producción disminuida de noradrenalina cortical en gerbos pinealectomizados promovió la actividad convulsiva, sin embargo la disminución de los niveles de catecolaminas en gerbos intactos no produce convulsiones, por lo que se requiere algo más que la disminución del contenido de noradrenalina. Un hecho interesante es que los gerbos utilizados durante los meses de verano presentaron importantes y masivas convulsiones violentas tónico clónicas, mientras que los utilizados durante los meses de invierno presentaron convulsiones leves. Por otra parte, los extractos pineales inducen una desincronización generalizada del EEG y elevan el umbral convulsivo para el estímulo eléctrico cortical en el encéfalo aislado del gato (359)

El efecto sedante y anticonvulsivante de la melatonina se pone de manifiesto por su capacidad de reducir los efectos estimulantes de las anfetaminas, y potenciar los producidos por

los barbitúricos e hidrato de cloral en ratones. En el pollo la melatonina induce sueño con características EEG similares al sueño normal con ondas lentas, mientras que la pinealectomía desincroniza el EEG y la melatonina exógena lo resincroniza. En el babuino papio papio, animal que experimenta crisis convulsivas después de un estímulo lumínico la melatonina tiene un efecto tranquilizante dosis-dependiente que se asocia a un leve descenso de la sensibilidad a la luz, modificando el patrón electroencefalográfico de descargas e incrementando el periodo de latencia (361).

El potencial anticonvulsivante de la melatonina se ha ensayado en la prevención de varios tipos de convulsiones experimentales ante diversos estímulos (inyecciones de pentilentetrazol o PTZ, estímulo eléctrico de la amígdala. ALBERTSON y col. demostraron en la rata que la melatonina posee una mayor capacidad anticonvulsivante en las convulsiones provocadas por pentilentetrazol que en las desarrolladas por estímulo eléctrico de la amígdala. Con dosis de melatonina que no provocan sedación sólo se obtiene un descenso de la duración y del número de descargas posteriores a las crisis, mientras que las dosis asociadas a la sedación y/o ataxia, además disminuyen la gravedad del cuadro convulsivo(362).

La melatonina posee propiedades anticonvulsivantes significativas, aunque no es tan eficaz como los barbitúricos, benzodiazepinas y ácido valproico. Tanto el ácido valproico como las benzodiazepinas elevan el contenido cerebral de GABA, mecanismo que explicaría su poder anticonvulsivante. En cambio, pequeñas dosis de melatonina aumentan la concentración de GABA en corteza cerebral e hipotálamo de conejo, mientras que dosis superiores la disminuyen (362).

En el ser humano se han realizado pocos estudios acerca del potencial anticonvulsivante de la administración de dosis farmacológicas de melatonina. En la especie humana también las convulsiones epilépticas se distribuyen según un ritmo circadiano (363), y la alteración de los ciclos normales por alteración del sueño, estrés, alcohol, embarazo, etc, pueden precipitar un aumento de la frecuencia convulsiva.

ANTON-TAY (118), (298), (309), en un estudio inicial realizado en 1971, puso de manifiesto la eficacia de la melatonina al mejorar algunos síntomas de dos pacientes con enfermedad de Parkinson. Las conclusiones obtenidas en este estudio posteriormente se vieron confirmadas en otros dos experimentos, en uno se administró diariamente durante cuatro semanas una dosis oral de 1,2g de melatonina, en el otro se administró la misma dosis pero en un estudio doble ciego; en ambos casos, durante la primera semana de tratamiento todos los pacientes notaron mejoría subjetiva; mientras que en la segunda semana se objetivó una mejoría en la realización de las tareas diarias. Al final de las cuatro semanas todos los pacientes experimentaron una mejoría de su cuadro clínico. Los pacientes fueron evaluados por la escala de Webster y en los del primer grupo encontraron una mejoría del 36% frente a los del segundo 20%. Dos semanas después de la finalización del estudio todos los pacientes manifestaron un progresivo deterioro. Estos resultados no han sido confirmados en estudios posteriores por autores como COTZIAS, PAPAVALIOU y colaboradores que en 1971 trataron a un paciente durante siete semanas con una dosis diaria de 1,3g de melatonina, manifestando tan sólo control

del tremor y somnolencia, pero no evidenciaron cambios en ningún otro parámetro clínico. Posteriormente en 1973 SHAW y STERN informaron que dosis superiores a 1 gramo de melatonina era ineficaz en la modificación del cuadro clínico en un grupo de cuatro pacientes con Parkinson. Probablemente la aparición de estos resultados contradictorios sean debidos a los diferentes métodos de administración, por la insolubilidad de la melatonina en los fluidos biológicos y la necesidad de aportar un vehículo apropiado para la absorción gastrointestinal. También estos autores describen, en estudios no controlados, realizados en 1971 describe la capacidad anticonvulsivante en humanos; se administró vía intravenosa 2 g de melatonina a pacientes con epilepsia del lóbulo temporal presentando las siguientes modificaciones:

- 1.- Un descenso de la actividad del lóbulo temporal.
- 2.- Disminución de las descargas paroxísticas.
- 3.- Pérdida de respuesta a la hiperventilación.

En otro estudio administró a jóvenes epilépticos aquejados de una epilepsia intratable de varias etiologías 2 g de melatonina por vía oral disuelta en carbomax 400, durante treinta días, en todos los pacientes se observó una reducción de la actividad punta onda observada la actividad de punta fue reemplazada por ondas lentas theta, en la circunvolución del hipocampo y en la corteza temporal, también manifestaron un descenso en la frecuencia de las crisis durante el tratamiento, pero precisaron otros anticonvulsivantes, estos datos preliminares sugirieron al autor que la melatonina actúa por medio de los mecanismos inhibitorios subcorticales. Según Anton-Tay el efecto de la aMT sobre la HT cerebral y seguramente sobre otras monoaminas y enzimas que conducen a la síntesis de catecolaminas, probablemente se ejerza por un incremento de la actividad de la piridoxal kinasa que induce la formación del fosfato de piridoxal, cofactor que como grupo prostético de la AAD (HW-descarboxilasa y glutámico descarboxilasa) es un factor esencial en la síntesis de GABA, HT, DA y NE. El punto horario de máxima actividad de la piridoxal kinasa coincide con la secreción máxima nocturna de la aMT, hormona que además modifica la actividad de la adenil ciclasa lo que supone modificaciones en el nivel de AMPc lo que permite modular la actividad de diversas vías neuronales. Los únicos efectos secundarios referidos en este estudio fueron la aparición de cefalea de moderada intensidad y dolores cólicos abdominales, que en ninguno de nuestros casos han aparecido.

Otros autores cuantificaron la actividad eléctrica de niños con convulsiones, observando que durante la administración de melatonina en infusión continua esta actividad disminuía, para aumentar de nuevo treinta minutos después de terminada la infusión. La administración de melatonina en el hombre se acompaña de sedación, somnolencia, sensación de bienestar y disminución de la actividad EEG (309).

MOLINA y col. (103) comprobaron la existencia de un ritmo circadiano en la secreción pineal de melatonina en pacientes epilépticos que desaparecía totalmente en otro grupo con convulsiones febriles. Junto a la desaparición del ritmo circadiano, se pudo comprobar que tanto los niños con epilepsia como en los afectos de convulsiones febriles presentan una tasa

significativamente mayor de melatonina en suero. Se ha comunicado una relación lineal entre los niveles séricos de melatonina y la duración del episodio convulsivo, resultados que se interpretan como una respuesta pineal inmediata para lograr el cese de la convulsión lo que supondría una posible acción directa de la melatonina sobre la excitabilidad neuronal como neurotransmisor inhibitor, entrando a formar parte de los mecanismos implicados en la génesis del periodo postictal refractario.

Sin embargo la experiencia más trascendente ha sido llevada a cabo por nuestro grupo de investigación en una niña, que al inicio del estudio tenía un mes y medio de edad, siendo la menor de una familia de cuatro hermanos, dos varones y una niña todos ellos sanos. Con el antecedente de tener una abuela con epilepsia. Los antecedentes durante la gestación y neonatales no presentaban datos de interés, el APGAR al nacimiento fue de 9 al minuto y 10 a los cinco minutos y su peso al nacimiento de 4.000g. El examen físico durante el periodo neonatal fue completamente normal. Recibió alimentación materna.

El comportamiento convulsivo de la paciente comenzó al mes y medio de edad y se realizaron análisis de sangre que incluyeron hemograma, bioquímica, screening metabólico, enzimas mitocondriales, serología, cariotipo, fondo de ojo, estudio radiológico de cráneo, Resonancia Magnética Nuclear, EEG. Todos los análisis llevados a cabo al inicio del estudio fueron normales. Inicialmente los ataques coincidieron con fiebre por lo que fueron considerados dentro del cuadro de convulsiones febriles y se instauró tratamiento con ácido valproico.

Pronto y de ahí en adelante los ataques aparecieron sin cambios de temperatura. Al séptimo mes de vida la niña presentó un severo status convulsivo de cuatro horas de duración. A pesar del tratamiento utilizado, la niña durante el primer año de vida presentó de trece a quince episodios generalizados de 20-40 minutos de duración. La frecuencia de los ataques aumentó entre el año y los catorce meses de edad en que presentó un nuevo status convulsivo; el scanner no mostró anomalías pero el EEG mostró un registro polirrítmico con bajas frecuencias y paroxismos en el lado izquierdo. Tras la administración intravenosa de 370 Mbq o ^{99m}Tc-HMPAO, se estudió la perfusión cerebral regional por SPECT, revelando un descenso en la captación en el área fronto-parietal izquierda. Estos datos junto con la evolución clínica llevaron al diagnóstico de epilepsia mioclónica infantil severa. Coincidiendo con las alteraciones neurológicas se produjo un deterioro en el lenguaje, pérdida del comportamiento neuromotor con hipo e hiperreflexia e hipotonía generalizada. Llegando a aparecer incoordinación motora con temblor intencional. De los 21 a los 23 meses de edad presentaba entre 7 y 10 episodios por semana en forma de crisis atónicas parciales.

Poco después aconteció un progresivo deterioro neurológico y una parada del desarrollo psicomotor; sugiriendo un estadio crítico de la enfermedad. El pico nocturno de melatonina manifestaba un retraso de 3-4 horas comparado con los niños normales. En este punto se inició el tratamiento con melatonina inicialmente una dosis oral de 500 mg lo que ocasionó de forma inesperada un status convulsivo de tres horas de duración. La melatonina fue suspendida de forma inmediata.

Una semana más tarde se administraron 50 mg por la noche, durante las siguientes semanas la niña presentó una crisis por semana. La dosis de melatonina se incrementó a 100 mg, sin embargo durante el mes siguiente aumentaron la frecuencia de las crisis sugiriendo una falta de efecto de la melatonina, por ello la melatonina fue, de nuevo, retirada del tratamiento.

Otros cambios en el tratamiento anticonvulsivante no fueron eficaces para suprimir las crisis. A los 27 meses de edad con un obvio deterioro neurológico, una media de 15-17 crisis al día en estado semicomatoso se decidió de nuevo instaurar melatonina (100mg) y fenobarbital (30mg) cada 12 horas con retirada de ácido valproico. Con este horario de administración de melatonina se observaron trastornos del ciclo sueño/vigilia que posteriormente se normalizó con la administración de una dosis de 20 mg a las 9 a.m y 100 mg p.m. Con este horario de administración durante el primer mes de tratamiento se produjo un descenso en el número y la intensidad de las crisis ocurridas, con menos de una crisis por semana y el EEG se normalizó. Las crisis desaparecieron por completo durante los meses siguientes y después de cinco meses de tratamiento, se observó un incremento de enzimas hepáticas AST y ALT en 57 y 60 U por litro respectivamente. En el EEG se presentó algún paroxismo atribuido a las altas dosis de fenobarbital administradas durante este tiempo, los niveles plasmáticos del barbitúrico fueron de 54,6 µg por mililitro (rango terapéutico normal entre 15-40 µg por mililitro).

La niña continúa bien controlada, después de once meses de tratamiento, exceptuando la aparición de una vez al mes de espasmos musculares de 2-3 segundos de duración y de nuevo la persistencia e incremento de transaminasas en sangre AST 160 U/l y ALT 189 U/l con posterior normalización, siendo el EEG y el SPECT normales.

Con la progresiva desaparición de las crisis se produjo una recuperación progresiva de la función neuromotora y una normalización del estado neurológico; el diagnóstico de su desarrollo mostró un nivel de desarrollo de 17 meses cuando la paciente tenía 32 y un nivel de 21 meses cuando la paciente tenía 38.

Después de un año de cotratamiento con melatonina sin manifestaciones epilépticas significativas, se decidió reducir de forma progresiva drogas anticonvulsivantes. Poco después primidona, clonazepam y fenobarbital se redujeron a niveles no terapéuticos de 60, 0,3 y 4 mg cada 12 horas respectivamente, permaneciendo la dosificación de melatonina como estaba preestablecida sin que estos cambios desembocaran en manifestaciones clínicas. Posteriormente se intentó disminuir la dosis nocturna de melatonina a 40 mg lo que ocasionó una crisis tónico clónica generalizada de 5 minutos de duración con disminución de la conciencia y relajación de esfínteres lo que obligó a aumentar de nuevo las dosis de melatonina nocturna y de fenobarbital.

En el segundo año de tratamiento con melatonina se presentaron trastornos del sueño permaneciendo despierta a las 4.0 y 5.0 a.m y durante el día no presentaba somnolencia. Después de este tiempo de tratamiento ha presentado de forma esporádica alguna crisis de 5 minutos de duración con la presencia en el EEG de un ritmo enlentecido de predominio izquierdo. La niña presenta una discreta hipotonía, irritabilidad tras estímulos y trastornos de atención.

La epilepsia mioclónica severa de la infancia fue descrita por primera vez en 1978 (364). Típico de este cuadro es la prematuridad de las crisis convulsivas, la presencia de antecedentes familiares convulsivos en el 20-25% de los casos y su generalización (80% del cuerpo) o crisis de un hemicuerpo (60% de los casos). Inicialmente las crisis suelen asociarse con fiebre, pero más tarde se dan sin fiebre con una prolongación de las mismas (status epiléptico) y aparece una generalización mioclónica del cuadro al final del segundo año de vida. La intensidad de las crisis varía desde simples espasmos musculares hasta intensas crisis con pérdida de conciencia. Posteriormente pueden aparecer como complejas crisis parciales con sintomatología vegetativa, automatismo y tono bajo. La descripción clínica de la epilepsia mioclónica severa de la infancia se corresponde de forma clara en los síntomas clínicos y el pronóstico descritos anteriormente. La decisión de iniciar el tratamiento con melatonina está basado en las siguientes consideraciones: el progresivo deterioro de la paciente y su nula respuesta clínica a otros tratamientos anticonvulsivantes así como la imposibilidad de administración ambulatoria; como los conocimientos sobre la actividad anticonvulsivante en experimentación animal (357), (358), (359), (360), (361), (362) y en humanos (118), (298), (363)

Además con las investigaciones previas en las que encontramos una alteración significativa del ritmo circadiano en los niveles plasmáticos absolutos en niños con convulsiones febriles y crisis epilépticas, lo que nos indujo a pensar en un papel de este indol en patología convulsiva (103) . Las tres consideraciones con respecto a la melatonina como cotratamiento anticonvulsivante se exponen a continuación:

a) Dosis de melatonina y tiempo de administración

Por datos previos (309) se comenzó el estudio con una dosis de 500mg (30 mg por kg de peso corporal). Esta dosis potenció la patología convulsiva, una posible explicación para este hecho es presentada con posterioridad. Más tarde se decidió probar con diversas dosis (comenzando con 50 mg lo que supone 3 mg por kg de peso), buscando la mínima dosis efectiva para el control de las crisis. Finalmente la niña recibió 120mg al día (7,5 mg por kg de peso) en dos dosis, 1/6 de la dosis (20 mg) a las 9 a.m y 5/6 (100 mg) a las 9 p.m, simulando el ritmo endógeno de melatonina. Notable es el hecho de la aparición de crisis tras la reducción de la melatonina en cambio únicamente con la reducción del fenobarbital este efecto no se produjo. Las crisis aparecían cuando el tratamiento no incluía melatonina en la mañana, sugiriendo que niveles de melatonina estaban más elevados por encima de periodos de 24 horas. Sin embargo la presencia de fenobarbital en el tratamiento parece ser necesaria, aunque en dosis más bajas comparadas con el tratamiento usual de la epilepsia.

b) Efectos adversos y tratamiento a largo plazo con melatonina.

Tras administrar melatonina durante dos años, se observó inicialmente una alteración en el ciclo sueño/vigilia que desapareció tras reajustar el horario de administración con un patrón más fisiológico. En el segundo año de tratamiento apareció una alteración diferente del ciclo sueño/vigilia, la niña era incapaz de conciliar el sueño entre las 4 a.m y las 5 a.m pero no presentaba somnolencia diurna. Se elevaron de forma transitoria los niveles plasmáticos de

transaminasas hepáticas. En principio la melatonina tiene una metabolización primordialmente hepática por lo que podría ocurrir una interacción con el metabolismo hepático, sin embargo la modificación de los niveles de transaminasas podría también deberse a los efectos adversos de la administración crónica de valproico y/o fenobarbital. Cuando las dosis de fenobarbital y melatonina fueron reducidas a dosis no terapéuticas, los niveles de AST y ALT volvieron a la normalidad. Asimismo las alteraciones EEG retornaron a la normalidad cuando los niveles de fenobarbital fueron reducidos a niveles no tóxicos.

c) Mecanismo de la acción anticonvulsivante de la melatonina

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitor del SNC. Sustancias y estímulos que deprimen la transmisión GABAérgica producen convulsiones. Los anticonvulsivantes incrementan dicha transmisión.

NILES y col.(365), demuestran que la administración semicrónica de melatonina a ratas induce una mayor afinidad del GABA por su receptor, sin disminuir el número de receptores y concluyen que los efectos psicofarmacológicos de la melatonina están al menos en parte relacionados con su capacidad para aumentar la transmisión GABAérgica mediante la modulación de la actividad del receptor GABA. En la rata la eliminación de la melatonina circulante mediante pinealectomía disminuye y altera el ritmo circadiano de los receptores benzodiazepínicos y aumenta el número de receptores GABA, invirtiendo su ritmo circadiano. La administración de melatonina revierte estos cambios, y produce un aumento de los niveles de GABA en el hipotálamo y de serotonina (366).

Se ha demostrado una interacción entre melatonina y péptidos corticotropos y opioides con el receptor central de GABA-BNZ. La potenciación de este sistema neurotransmisor inhibitorio podría explicar, en parte su efecto anticonvulsivante. Existe un ritmo circadiano melatonin dependiente de los receptores cerebrales GABA_A y benzodiazepínicos. La inyección de melatonina disminuye la concentración cerebral de GABA_A, modifica la unión del GABA_A y benzodiazepinas a las membranas celulares y aumenta la velocidad de recambio del GABA_A cerebral, y sus efectos electrofisiológicos (362). Estas acciones explican los efectos hiperpolarizantes de la melatonina, aportados en estudios electrofisiológicos en diferentes áreas cerebrales (358), apoyando el papel anticonvulsivante para este indol.

La estimulación GABAérgica de baja intensidad despliega una respuesta hiperpolarizante debido al flujo aumentado de cloro. La estimulación de alta intensidad produce una salida de bicarbonato y una corriente despolarizante que, consecuentemente, produce una excitación en vez de una inhibición (367). Este doble papel de las neuronas GABAérgicas puede explicar el efecto proconvulsivante de las altas dosis de melatonina (cuando se utilizaron 30 mg por kg de peso)

Los pinealocitos humanos contienen receptores de benzodiazepinas y el empleo de dichos ansiolíticos conlleva una reducción en la secreción de melatonina y bloquea el pico nocturno típico de esta hormona (366). Previo al tratamiento con melatonina el pico de secreción nocturna

se encontraba retrasado respecto a los ciclos normales, pero la concentración absoluta era normal. Si este hecho era debido al tratamiento con benzodiazepinas o una consecuencia directa de la enfermedad es desconocido.

La administración de melatonina restablece su propio ritmo circadiano y puede resincronizar la actividad cerebral. Restaurar los ritmos circadianos puede ser crucial para la normalización de esa actividad (368).

Otro mecanismo de acción podría estar en relación con el catabolismo de melatonina a kinurenina producido en el SNC. La kinurenina y su metabolito, el ácido kinurénico, se han implicado en el control de la actividad convulsiva. La kinurenina, administrada centralmente, produce convulsiones. Por el contrario, el ácido kinurénico retrasa la aparición de convulsiones en ratas, e inhibe las convulsiones audiogénicas en ratones. El mecanismo específico de la acción del ácido kinurénico es desconocido, aunque es un antagonista no selectivo de receptores de aminoácidos excitatorios.

Algunos investigadores han relacionado los cambios hormonales del organismo con las convulsiones. En algunas mujeres existe una evidente correlación entre las convulsiones y el ciclo menstrual, disminuyendo alrededor de éste. El tratamiento con anticonceptivos puede disminuir las convulsiones en estos pacientes. La formación de kinureanina a partir del triptófano en la periferia se modifica en relación a la fase del ciclo menstrual; esto podría producir modificaciones en los niveles centrales de kinureanina provocando un cambio en la susceptibilidad convulsiva. Por el contrario, las convulsiones pueden modificar el balance hormonal del plasma, específicamente los niveles de prolactina y cortisol. La modificación de los niveles hormonales según la estación del año es una conocida función de la glándula pineal. Estos cambios podrían influir en la sensibilidad convulsiva.

Estudios bioquímicos y electrofisiológicos recientes sostienen que los efectos anticonvulsivantes y depresores de la melatonina sobre la actividad neuronal pueden depender también de sus funciones antioxidante y anticitotóxica, implicando los receptores glutamatérgicos cerebrales.

La estimulación excesiva de receptores cerebrales NMDA subtipo kainato de glutamato induce muerte celular (369) por mecanismos excitotóxicos. La activación NMDA produce óxido nítrico que difunde muy rápidamente al interior de las neuronas aumentando enormemente la velocidad de conducción. Por otra parte la activación del kainato induce la producción de radicales libres. Cantidades elevadas de óxido nítrico son metabolizadas a peroxinitritos que, como radicales hidroxil, inducen peroxidación de lípidos y muerte neuronal. Bajo condiciones normales, estos radicales libres son bloqueados por los antioxidantes endógenos, incluida la melatonina. Sin embargo, una estimulación anormal de los receptores NMDA y kainato, que parece ocurrir en convulsiones epilépticas, produce un exceso de radicales libres, agotando la disponibilidad de antioxidante del organismo. El resultado es la producción de peroxidación de lípidos, más formación de radicales libres y muerte neuronal. La melatonina puede, no solo contrarrestar los efectos del oxígeno producidos durante los eventos de exotoxicidad, sino que

también reduce la actividad de la sintetasa del óxido nítrico (345). Estudios electrofisiológicos sufieren que la microiontoforesis de melatonina inhibe la velocidad de disparo/ conducción de las neuronas glutamatérgicas en ratas, incluyendo la exotoxicidad kainato dependiente.

Estos datos sugieren un papel neuroprotector de la melatonina en condiciones normales. La eficacia anticonvulsivante de la melatonina fue demostrada en casos de epilepsia (118), (298), (309), y podría extenderse a otros síndromes epilépticos intratables. Buscar una droga anticonvulsivante sin efectos tóxicos capaz de antagonizar los receptores glutamatérgicos es un punto clave en la investigación sobre epilepsia. Aunque son necesarios más estudios, pensamos que la melatonina puede ser una de estas vías de investigación. La potenciación del receptor GABA_A-benzodiazepinas por la melatonina más su inhibición por los receptores glutámicos y su papel como antioxidante, hacen de ella una prometedora droga anticonvulsivante, sola o mejor aún en combinación con otros anticonvulsivantes clásicos, permitiendo reducir las dosis de los mismos y por tanto los posibles efectos adversos que conlleva su empleo. Además, la falta de efectos secundarios demostrados hasta ahora, es otro factor importante para su uso clínico en el tratamiento de la epilepsia.

El uso de la melatonina en los tratamientos anticonvulsivantes podría ser ventajoso, porque induciría una modulación de los sistemas endógenos que podrían ser capaces de modificar la sensibilidad convulsiva. Es posible que se lograra un mejor control de las convulsiones y que se pudieran reducir las dosis de otros anticonvulsivantes, al potenciar los efectos de los mismos, como en nuestro caso de fenobarbital. Se precisan más estudios para poder confirmar estas afirmaciones.

3.- En el tratamiento de la sarcoidosis crónica refractaria

La melatonina presenta una acción inmunorreguladora y un efecto inhibitor in vivo del crecimiento de células tumorales así como de la proliferación de diferentes tipos de células (370). Este hecho ha permitido el empleo de la melatonina en el tratamiento de algunos tumores sólidos (318), (319). La melatonina también es capaz de inhibir el crecimiento de los fibroblastos derivados del escleroderma (371).

En pacientes con sarcoidosis tratados con corticoides, BIRAU y col. (22), observaron tasas muy elevadas de aMT (más de 100 pg/ml) así como una pérdida del ritmo circadiano normal. En cambio en pacientes sin tratamiento corticoideo los niveles de aMT son igualmente elevados, pero hasta tasas de 400pg/ml, alterándose también el ritmo horario, en todos los casos con diferencias significativas respecto a los controles ($p < 0,001$).

La sarcoidosis resulta de una exagerada respuesta de las células inmunológicas frente a una variedad de antígenos. Los linfocitos T son considerados como las principales células desencadenantes del proceso con la consecuente proliferación y activación.

La sarcoidosis en el pulmón está caracterizada por la infiltración granulomatosa del espacio alveolo capilar desarrollándose una fibrosis a dicho nivel. Usualmente el tratamiento

utilizado son los esteroides; el metotrexate, la cloroquina o azatioprina también podrían también controlar el proceso agudo de la enfermedad, indudablemente con importantísimos efectos adversos.

CAGNONI y col.(371) han utilizado un tratamiento con melatonina en dos casos de sarcoidosis crónica sin respuesta al tratamiento prolongado con corticoides.

Uno de los casos tratados es una mujer de 34 años de edad, con sarcoidosis desde 1990 en tratamiento con esteroides durante 16 meses desde el diagnóstico; sin mejoría de su radiografía de tórax. Presenta de forma excepcional disnea y presenta una reducción de su capacidad pulmonar del 70%. La tomografía computarizada de alta resolución del pulmón ha puesto de manifiesto la presencia de crecimiento de nódulos linfáticos hiliares, fibrosis difusa caracterizada por infiltrados retículo intersticiales parenquimatosos y engrosamiento de las paredes bronquiales. Los valores séricos del enzima convertidor de angiotensina estaban elevados a 180 U/l, utilizando métodos calorimétricos, cuyos rangos de normalidad oscilan de 80-120 U/l. Posteriormente la paciente rechazó el tratamiento inmunosupresor e inició tratamiento con melatonina a una dosis de 20 mg diarios administrados a las 8 p.m con su consentimiento expreso. Cuatro meses más tarde la disnea había desaparecido y la radiografía de tórax manifestó una reducción de los nódulos reticulares, así como una mejoría de su capacidad funcional. Los valores de enzima convertidor de angiotensina se habían normalizado 10 U/l. La melatonina continuó en el tratamiento y un año más tarde en la radiografía de tórax no se evidenciaban complejos intersticiales. En septiembre de 1993, la melatonina se redujo a 10 mg diarios y suspendida en junio de 1994. En enero de 1995, la tomografía computarizada confirmó la desaparición de los complejos intersticiales y la reducción de los nódulos linfáticos hiliares.

En 1992, fue diagnosticada de sarcoidosis después de una biopsia cutánea una mujer de 45 años de edad, con nódulo-pápulas rojizas en su rodilla derecha, con diseminación a su hueso cigomático derecho, oreja izquierda y codo derecho. La radiografía de tórax manifestó nódulos intersticiales y la escintigrafía con galio fue positiva. Tras nueve meses de tratamiento con esteroides (15 mg de prednisona diarios) no mejoró su radiografía de tórax y se quejaba de un incremento de la disnea. La tomografía computarizada manifestó tumefacción de los nódulos linfáticos hiliares e imágenes nodulares y micronodulares intersticiales. El enzima convertidor de angiotensina estaba incrementado a 160 U/l. Después del tratamiento con 20 mg de melatonina diaria, también administrada a las 8 p.m durante 5 meses, las lesiones cutáneas se habían aclarado prácticamente en su totalidad y la disnea se había reducido. Después suspendió la melatonina e informó de una nueva recaída con presencia de lesiones cutáneas y disnea 6 meses después. De nuevo comenzó el tratamiento con melatonina durante 3 meses desapareciendo las lesiones cutáneas y la disnea. La tomografía manifestó la desaparición de las tumefacciones linfonodulares y del engrosamiento intersticial.

La resolución de los síntomas y de las manifestaciones radiológicas en estos dos casos de sarcoidosis crónica, sin respuesta previa al tratamiento con esteroides, sugieren que la melatonina podría ser utilizada como tratamiento eficaz. No presentaron efectos adversos. Indudablemente en este sentido también son precisos futuros estudios que incluyan pacientes con

sarcoidosis aguda y un mayor número de pacientes con sarcoidosis crónica que validen estos resultados.

4.- Otros posibles usos terapéuticos

a) *En la diabetes:*

La diabetes es una enfermedad que puede llegar a ser mortal si no se controla de forma adecuada. El cincuenta por cien de las personas a las que se diagnostica de diabetes insulino-dependiente (tipo I) antes de los 30 años de edad, mueren antes de los 50. Por otro lado la diabetes es la primera causa de ceguera y contribuye con un porcentaje de un 50% al total de los infartos de miocardio y trombosis (139).

En 1986, O'BRIEN y col. (372) observaron que las personas con diabetes presentan niveles de melatonina anormalmente bajos y describieron una alteración del ritmo circadiano en la secreción pineal de aMT en pacientes diabéticos con neuropatía en los que existía una mayor producción de melatonina por el día que durante la noche, mientras en el grupo de diabéticos sin neuropatía mostraron un menor pico nocturno de aMT en relación a otro grupo de voluntarios sanos de la misma edad y sexo, aunque manteniendo el ritmo circadiano normal.

Sus bajos niveles de melatonina pueden ser los responsables de un cierto número de problemas de salud que son comunes a casi todos los diabéticos, por ejemplo, muchos de ellos tienen problemas de sueño. En un estudio realizado con diabéticos en 1994 SRIDHAR (373), observó que un 33% de estos diabéticos mostraban alteraciones del sueño graves.

Los diabéticos, además presentan una elevada incidencia de cataratas, hipertensión, hipercolesterolemia, infecciones y trombosis, afecciones todas ellas que son causadas o agravadas por el daño causado por radicales libres. La deficiencia de antioxidantes, en este caso el ritmo alterado de melatonina o el descenso de sus niveles nocturnos, aumenta el riesgo de contraer todas estas enfermedades (374).

Pero la melatonina puede hacer mucho más que reducir los efectos secundarios relacionados con la diabetes. Puede ayudar a retrasar su aparición o incluso a prevenir la enfermedad. MAESTRONI y CONTI (139) están tratando con melatonina a una población de roedores que presentan diabetes hereditaria. El 70% de las hembras de este linaje de roedores se vuelven diabéticas. Iniciaron el estudio aportando a la mitad de los roedores melatonina por la noche tras un año de tratamiento ninguno de esos roedores presentó diabetes, mientras que si apareció en un alto porcentaje de los roedores no tratados.

En un estudio anterior la melatonina previno un tipo de diabetes experimentalmente inducida. Cuando los ratones son inyectados con alloxan (sustancia que genera radicales libres) se vuelven diabéticos. Estos radicales libres destruyen una parte del páncreas (islotas de Langerhans), que son los responsables de la síntesis de insulina. La enfermedad así producida es similar a la diabetes tipo I. A principios de esta década, unos científicos franceses descubrieron

que la melatonina bloquea los efectos tóxicos del alloxan. Los ratones que previamente habían sido inyectados con melatonina antes de ser expuestos a esta sustancia, mantuvieron en su sangre niveles de glucosa próximos a la normalidad, mientras los no tratados desarrollaron signos de diabetes (375).

La estrecha relación existente entre la melatonina y la diabetes ha sido también demostrada por otros estudios realizados con animales. Se ha visto, por ejemplo, que el alloxan hace descender los niveles de melatonina en los hámster (376) y al contrario, cuando a las ratas se las priva de su suministro natural de melatonina, producen menores cantidades de insulina y el nivel de glucemia se dispara. Si posteriormente se les da complementos de melatonina, tanto su insulina como su glucosa vuelven a la normalidad (377).

Todos estas experimentaciones en animales, seguidas de futuros estudios nos pueden aproximar a una aplicación en los seres humanos, con lo que tal vez suponga una nueva esperanza para los diabéticos, en el tratamiento y prevención de las complicaciones y la prevención para poblaciones de alto riesgo de padecer diabetes.

En nuestro estudio, los niveles de glucosa no sufrieron modificaciones significativas, sin embargo el comportamiento del grupo melatonina frente al control evidenció un descenso en las cifras de glucosa sanguínea más evidente a los dos meses de tratamiento.

b) *En el síndrome de muerte súbita infantil (SIDS).*

El síndrome de muerte súbita infantil es la muerte, es un problema universal y grave. A pesar de todas las investigaciones realizadas en los últimos años, permanece impredecible e imprevisible. Se puede definir como la muerte súbita e inesperada, por su historia médica, de un niño aparentemente normal que permanece inexplicada después de un correcto estudio necrópsico. En el mundo industrializado constituye la primera causa de muerte en los niños de entre 1 y 6 meses.

Muchas son las teorías que tratan de explicar la fisiopatología de este proceso como: cuadros virales, persistencia de hemoglobinas fetales, elevación de β -endorfinas, alteraciones en el metabolismo de los lípidos con un déficit múltiple de acetil coenzima A deshidrogenasa, malos tratos y sofocación, un fallo de sincronización entre el ritmo respiratorio y el ritmo luz/oscuridad de 24 horas, etc.

En cuanto a la última teoría mencionada, FRANCIOSI en 1987 (378) sugiere la existencia de una asincronía entre el ritmo endógeno y la organización del sueño en ciclos de sueño/despertar. En condiciones normales los cambios hipóxicos durante el sueño, se compensan mediante modificaciones de la frecuencia y profundidad de la respiración. Cuando hay una alteración en la sincronización de los ciclos biológicos y conductuales al ciclo de 24 horas de luz/oscuridad, esta compensación respiratoria no puede realizarse y desembocaría en un síndrome de muerte súbita infantil ante la presencia de lesiones del tronco cerebral.

Se ha propuesto que en el síndrome de muerte súbita infantil habría un fallo determinado genéticamente en la maduración del sistema fotoneuroendocrino, causado por una ausencia genética o mutación de la enzima pineal N-acetil-transferasa (NAT), enzima limitante de la producción de aMT (225). Al fallar la síntesis pineal de aMT ocurriría una distorsión progresiva de otras respuestas hormonales como pudieran ser la serotonina, progesterona y catecolaminas.

Han surgido, por tanto, indicios de que la melatonina pudiera tener un papel en esta patología. Hay tres hechos que así parecen indicarlo:

- 1.- El síndrome de muerte súbita del lactante es clasificado como un desorden del sueño.
- 2.- Presenta un ritmo circadiano, ocurriendo generalmente en la noche.
- 3.- Presenta también un ritmo estacional, apareciendo con mayor frecuencia durante el invierno.

La única parte de cuerpo que está estrechamente relacionada con el sueño, el ritmo circadiano y con la adaptación estacional es la glándula pineal (139).

Pero la relación entre el síndrome de muerte súbita y la glándula pineal es más que una teoría. Según SPARKS (379), las glándulas pineales de los niños fallecidos por este síndrome eran muy pequeñas entre un 50% y un 90% más pequeñas de lo normal y de aspecto anormal.

Otras evidencias fueron aportadas por WURTMAN y col (380), encontrando al comparar los niveles de melatonina de niños fallecidos por el síndrome con los de otros fallecidos por distintas causas, que los primeros presentaban niveles de melatonina significativamente más bajos.

Con los datos aportados por investigaciones previas (225), (226), (227), (379) (380), se podría construir una teoría científicamente razonable: al desarrollarse el cerebro del feto, se sabe documentalmente que son creadas una gran cantidad de neuronas, más de las que luego serán necesarias para la vida normal del niño. Muchas de estas neuronas degeneran durante los primeros meses de la vida, como parte normal y necesaria del proceso de desarrollo humano, de hecho el cerebro es configurado de un modo más maduro. SPARKS (381), ha hallado evidencias que sugieren que en los lactantes muertos súbitamente ese proceso de muerte celular continúa más allá de lo deseable. La pérdida de neuronas vitales, especialmente en las regiones del cerebro relacionadas con el sueño, podría originar que el niño dejara de respirar durante el sueño profundo, siendo éste precisamente el mecanismo de muerte de esos niños.

El nivel de melatonina anormalmente bajo en el cerebro podría contribuir a esta continua pérdida de neuronas cruciales. La mayoría de los niños comienzan a producir melatonina sobre los tres o cuatro meses de edad, coincidiendo con el momento en el que la muerte de células nerviosas comienza a declinar. Un niño con una glándula pineal disfuncional tal vez no produzca la cantidad de esa hormona neuroprotectora que sería necesaria para detener la muerte de dichas

células.

Esta teoría también debería de apoyarse en nuevos trabajos; si los prolongados bajos niveles de melatonina contribuyen a la muerte súbita del lactante sería muy deseable observar de cerca la producción nocturna de melatonina de los niños. Los niños que presentasen niveles anormalmente bajo tendrían que ser tratados con complementos de la hormona cuidadosamente calibrados para hacer que sus niveles volviesen a la normalidad.

c) *En psoriasis vulgar*

BIRAU y col.(382), observaron que en pacientes psoriásicos antes de ser tratados, desaparecía el ritmo circadiano de aMT y el pico máximo nocturno, siendo incluso los niveles séricos de aMT significativamente inferiores a los controles en determinados momentos horarios (8 a.m, 8 p.m, 2 a.m).

Resultados similares y otros contradictorios son los observados por MOZANICA y col (22), en varios grupos de pacientes con psoriasis, describiendo que las tasas séricas de melatonina son significativamente inferiores durante las horas nocturnas (2a.m) y más altas las diurnas (6 a.m, 8 a.m, 12 p.m) que en los grupos controles homogéneos, perdiéndose además el ritmo de secreción circadiana y el pico nocturno de los mismos. Estos autores relacionan estas observaciones con las alteraciones en la secreción rítmica de otras hormonas como GH y prolactina, detectadas en pacientes psoriásicos, por los efectos demostrados de la aMT sobre GH y prolactina.

d) *En atopia y otros trastornos alérgicos*

SCHWARZ y col. (383), encuentran en seis pacientes con eczema atópico, y edades comprendidas entre 15 y 28 años, una clara abolición del ritmo circadiano en la producción de aMT, y niveles séricos inferiores a los controles. Y en otros ocho un cierto incremento en la secreción nocturna de aMT, pero claramente inferior a los controles, presentando sólo cuatro pacientes un patrón de secreción superponible al correspondiente a individuos normales. Las cifras de aMT fueron iguales antes y después del tratamiento, por lo que los autores descartan que el regimen terapéutico fuera el responsable de las alteraciones observadas en algunos pacientes en los niveles y en el ritmo de aMT, proponiendo incluso a la aMT como un marcador hormonal del eczema atópico. Estos hallazgos los relacionan con una posible disminución parcial de la actividad del sistema nervioso simpático pineal, así como, con la labilidad psíquica característica de estos pacientes, que de forma típica presentan alteraciones del ritmo circadiano de secreción de aMT.

Nuestro grupo ha podido demostrar como la inmunoterapia específica en niños alérgicos frente al olivo, es capaz de modificar la secreción pineal de melatonina: disminuye la cifra total de aMT y las relaciones inicialmente existentes entre melatonina y β -endorfina desaparecen una vez completada la pauta de inmunoterapia (384).

e) *En trastornos afectivos*

La hipótesis de una desincronización interna en los sistemas centrales de generación de ritmos, se sugiere para explicar los síntomas clínicos periódicos que manifiestan los enfermos maniaco depresivos, siendo materia de considerable debate las alteraciones observadas en el ritmo de secreción pineal de aMT y el tratamiento con luz de algunas enfermedades afectivas estacionales (228)

El uso del atenolol (β -bloqueante) e incluso aMT a dosis farmacológicas en momentos diferentes del día no han mostrado capacidad para modificar los síntomas distímicos en muchos casos. Sin embargo, los pacientes con distimias estacionales pueden tener un ritmo de aMT normal, retrasado o adelantado, disponiéndose hasta el momento de escasa información a este respecto. Es posible que la luz funcione como un sincronizador que acople el sistema al momento horario del día en algunas enfermedades afectiva, considerándose fundamental una buena sincronización interna de los ritmos para sentirse bien o no (22).

Diversos autores han referido un descenso de aMT plasmática en determinados pacientes con trastornos afectivos. Los enfermos con depresión endógena suelen presentar una menor secreción nocturna de aMT (229), en cambio en los cuadros depresivos de causa no endógena, la tasa hormonal suele hallarse aumentada.

DIETZEL no encuentra alteración del ritmo circadiano en pacientes depresivos, aunque observa niveles significativamente superiores durante el verano e inferiores en el invierno en los depresivos con respecto a un grupo control, proponiendo el autor los llamados síndromes de hiper e hipomelatonina (230). Estas observaciones inducen a la idea de que también tendría interés considerar los patrones de secreción circanual de aMT y la hipótesis de que los pacientes depresivos mostrarían una inversión de la secreción de aMT durante el año, estas alteraciones circanales podrían tener implicaciones en el estado psicopatológico del enfermo depresivo.

Además se ha podido demostrar como la exposición a la luz brillante (capaz de suprimir la secreción de aMT) hace desaparecer los síntomas depresivos invernales en los pacientes con trastornos afectivos de variación estacional (SAD)(231). El paciente depresivo que presenta una disminución en la tasa de aMT con una ausencia casi total de incrementos nocturnos, suele tener de modo concomitante un incremento de las tasas de cortisol plasmático (232). WETTEBERG en algunos trastornos depresivos ha llegado a sugerir la existencia de un " **Síndrome por descenso de melatonina** " (233) , que vendría definido por los siguientes criterios:

- 1- Una baja concentración nocturna de melatonina.
- 2- Un test de supresión de corticoides mediante dexametasona anormal.
- 3- Un ritmo circadiano de cortisol alterado.
- 4- Una escasa variación cíclica y anual de la sintomatología depresiva.

BRISMAR y col.(385), indican que la reducción de las tasas de cortisol mediante metirapona conduce a un incremento concomitante en la secreción de aMT. En niños obesos, LANG y col.(386) sugieren igualmente una interrelación entre el patrón de secreción de aMT y cortisol. Por otro lado, otros autores (22), encuentran una glándula pineal de mayor tamaño en aquellos pacientes tratados con prednisolona antes de su muerte y afirma la existencia de un cierto antagonismo funcional entre la glándula pineal y la corteza adrenal.

Así y como señalamos en la introducción, se considera que en la depresión y otras patologías psiquiátricas con frecuencia se asocian a una alteración de los ritmos circadianos, se ha demostrado un ritmo de melatonina anómalo (232), con una alteración del cociente melatonina/cortisol por descenso del numerador e incremento del denominador (234).

También se ha comprobado que los niños deprimidos muestran bajos niveles de melatonina, fueron medidos dichos niveles en niños de entre 9 y 15 años. se llegó a la conclusión de que estos niños presentaban niveles de melatonina un 33% más bajos que los de otros niños de su misma edad y peso (235). Incluso autores como BECK-FRIIS que piensa que los hechos traumáticos acaecidos en la infancia pueden originar bajos niveles de melatonina, concluye que la producción de melatonina puede ser influenciada por fuertes experiencias emocionales en fases críticas de la vida, antes de completarse la pubertad (236).

Otros procedimientos ponen de manifiesto la relación entre depresión y melatonina; así disponemos de antidepresivos que actúan incrementando los niveles nocturnos de aMT, este grupo de fármacos son los IMAOs (inhibidores de la mono.amino-oxidasa); aunque también otros antidepresivos originan un aumento de la misma como la desimipramina, la fluvoxamina y el litio (237),(238). Otros medicamentos no considerados como antidepresivos, pero que aumentan los niveles de melatonina como es el caso de destyr gamma endorfina (DtyE) presenta manifiestos efectos antidepresivos (239) y así como el 5-metoxypsoralen (5-MOP)(240). Otros precursores de la melatonina como el triptófano también conlleva una mejoría en el estado de ánimo incluido el trastorno bipolar (241).

Así pues, podemos considerar de utilidad a la aMT como prueba de diagnóstico y tratamiento psiquiátrico, es una posibilidad digna de tenerse en cuenta por la sensibilidad demostrada a la exposición a la luz brillante en determinados momentos junto a otras situaciones como la depresión, el insomnio y el jet-lag.

Dado que la liberación de aMT ocurre primariamente por la noche, es probable que la glándula pineal ayude a la sincronización de algunos ritmos de conducta, de variación circadiana, a los cambios en la luminosidad del ambiente. Por ejemplo podría disminuir el nivel de vigilia nocturna, el grado de respuesta en general y la sensibilidad al ambiente. Esta hipótesis se sustenta en el hecho de que también en el hombre la luz ambiente controla la secreción de aMT, y que la aMT puede ejercer una inducción del sueño y una reducción de la ansiedad. Estudios recientes indican que la propia melatonina o uno de sus metabolitos cerebrales, pueden ser ligandos endógenos del receptor de benzodiazepinas.

f) *En trastornos alimenticios*

FERRARI y col (387) han evaluado el ritmo circadiano de diversas hormonas (prolactina, GH, ACTH, cortisol y aMT) en mujeres con anorexia nerviosa y en obesas, observando alteraciones similares del patrón circadiano de las diversas hormonas en ambos grupos de pacientes, sugiriendo la existencia de una desincronización interna en estos tipos de trastornos.

La secreción circadiana está conservada, aunque con picos diurnos anormales en una tercera parte de ambos grupos de pacientes y un ensanchamiento del pico nocturno en todos ellos, pero no está ni mucho menos aclarado el mecanismo fisiopatológico, a través del cual se produce un incremento de la secreción de aMT en la anorexia nerviosa.

g) *En la espina bífida oculta*

Los pacientes diagnosticados de espina bífida muestran niveles séricos de aMT superiores a los grupos controles de las mismas edades (infancia: 220-240 pg/ ml; pubertad : 135- 145 pg/ ml; adultos: 155-165 pg/ml), con diferencias estadísticamente significativas, $p < 0,001$, observándose en todos los casos una carencia de ritmo circadiano en las concentraciones séricas a lo largo de las 24 horas.

h) *En el autismo*

El autismo se caracteriza por una falta de reacción ante el contacto humano, grandes deficiencias en el desarrollo del lenguaje y reacciones extrañas ante diversos aspectos del entorno, apareciendo progresivamente con el paso del tiempo un comportamiento autodestructivo. En 1995 KULMANN y col., según (139), informaron de la existencia de un déficit de melatonina durante la noche, lo que podría explicar el complejo desorden neorológico que padecen estos pacientes. Pese a los muchos lazos existentes entre autismo y melatonina, TESH, en (139), reconoce que no se trata de una sustancia milagrosa: "ninguno de los niños que toman melatonina se han vuelto niños normales, pero se ha conseguido modificar en gran parte su comportamiento anormal".

i) *En patología tumoral y potenciando la inmunidad.*

Diversos estudios desarrollados en pacientes oncológicos con diferentes tipos de tumores describen aumentos en los niveles séricos de aMT e incluso un ritmo circadiano anormal en la concentración de aMT, algunas veces con descenso del pico nocturno.

En la literatura médica se recoge un creciente número de aportaciones acerca del papel tanto promotor como inhibidor de la tumorogénesis, ejercido por la pineal, llegando a alcanzar este aspecto un lugar destacado dentro de la investigación sobre la glándula pineal. La mayoría aboga por un efecto inhibidor o actividad antineoplásica que se desarrollaría por diversos mecanismos, incluyendo una estimulación del sistema inmune, una inhibición de los factores de crecimiento tumoral y un posible efecto diferenciador de las células cancerosas, más que

mediante un efecto citotóxico directo contra las células neoplásicas (184). Los mismos autores, basándose en las bien conocidas alteraciones endocrinas, metabólicas e inmunológicas observadas en pacientes oncológicos, y más recientemente en las anomalías de la secreción de aMT descritas, sugieren que debe haber una relación de aquellas con una función pineal alterada. La actividad antineoplásica de la aMT bien demostrada en animales y la ausencia de toxicidad en humanos indujo a LISSONI y col (184) a estudiar los efectos biológicos de aMT, en pacientes con neoplasias en estadios avanzados que no respondían al tratamiento estándar, administrándoles la aMT intramuscular y oral diariamente, sugiriendo sus resultados que la aMT podría enlentecer el crecimiento tumoral e incluso mejorar la calidad de vida en algunos pacientes oncológicos.

En la rata, el crecimiento de los tumores mamarios inducidos por 7, 12- dimetil-benzen antraceno, es frenado con la administración de melatonina y lógicamente se ve favorecido por la pinealectomía. Este es el modelo animal de cáncer de mama más ampliamente usado. "In vitro" se emplean células cancerígenas de la línea MCF-7, cuyo crecimiento es dependiente de estrógenos y PRL (179).

El efecto inhibitorio de aMT sobre la función reproductiva del hámster o rata, hace comprensible que la hormona inhiba el crecimiento de tumores dependientes de la producción hormonal ovárica.

Extractos pineales puros o parcialmente purificados ejercen efectos oncostáticos en modelos animales de cáncer de mama. Sólo las concentraciones fisiológicas de aMT poseen un efecto directo sobre el crecimiento de la línea celular tumoral MCF-7. Esta capacidad no es compartida por sus precursores o metabolitos, ni por otros metoxi-indoles y es dependiente de la presencia de suero en el cultivo. Para ejercer su efecto oncostático la melatonina precisa de un mediador. Quizá interactúe con el estradiol o PRL, puesto que inhibe completamente el crecimiento estimulado por estradiol de esta línea celular MCF-7 (179). Algunas de las funciones de la melatonina están mediadas por opioides endógenos.

En mujeres con cáncer de mama se ha observado un incremento mínimo e incluso ausencia de secreción nocturna de aMT (209). En esta patología la excreción urinaria de aMT además de no seguir un patrón circadiano, fue un 30% inferior al grupo control, con un porcentaje similar de incremento en la tasa plasmática de cortisol. Además en las mujeres con mayor concentración tumoral de receptores para estrógenos tenían menores concentraciones nocturnas de aMT. Esta correlación inversa asimismo resultó altamente significativa en el caso de receptores para progesterona, pero no para receptores de glucocorticoides. Por otro lado la aMT aumenta la actividad y sensibilidad del receptor para estrógenos en células tumorales procedentes del cáncer de mama (388).

Sin embargo, no podemos utilizar las tasas de aMT como screening del riesgo del cáncer de mama, debido a que no se han encontrado diferencias en la concentración plasmática entre mujeres de alto riesgo y la población normal.

Junto al efecto oncostático de la melatonina, también parece ejercer un papel regulador de la hematopoyesis, una intervención dual en la fisiología de la reproducción y en el inicio de la inmunocompetencia y tolerancia a antígenos durante el desarrollo ontogénico. El sistema opioide endógeno parece intervenir en la modulación del sistema inmune y otras acciones ejercidas por la pineal a través de la aMT, dado que estas acciones no tienen lugar *in vitro* y se bloquean mediante antagonistas opioides (162).

Diversos estudios fisiológicos y clínicos indican que aMT y β -endorfinas pueden jugar un papel opuesto. La secreción de aMT es máxima durante la noche. Los niveles bajos de β -endorfinas durante la noche van aumentando progresivamente hasta alcanzar un valor máximo al comienzo de la mañana. Además los cuadros de depresión endógena caracterizados por valores bajos de aMT, se asocian a un incremento de β -endorfinas, situación que invierte un tratamiento con antidepresivos.

Algunos efectos neuroendocrinos de la aMT en el hombre, pueden estar mediados por el sistema opioide, dado que se bloquean mediante la administración simultánea de los antagonistas opioides (naloxona, naltrexona). Y viceversa, la pineal puede ser necesaria para que tengan lugar algunas acciones fisiológicas de las endorfinas, como pone de manifiesto la pérdida del incremento nocturno de la tolerancia al dolor en ratones pinealectomizados y la disminución del poder analgésico de la morfina en ratas pinealectomizadas (22).

Conforme aumenta la edad se ha observado en ratones un descenso del nivel absoluto y de la amplitud del ritmo circadiano de la analgesia inducida por morfina. Esta alteración es mucho más acentuada durante la noche. La administración de aMT aumentó el nivel diurno de analgesia por morfina en ratones de mayor edad. En cambio la administración vespertina de melatonina a ratones de edad avanzada prolonga su periodo de vida, mejora sus capacidades y retrasa los síntomas de debilidad propios del envejecimiento (389).

En ratones mantenidos durante generaciones en un ambiente continuamente iluminado, padecen un severo retraso del crecimiento corporal, de la producción de anticuerpos y una atrofia de los tejidos timolinfáticos. También se redujo la producción de anticuerpos, incluso en las respuestas secundarias, en ratones bajo administración vespertina continua de propanolol. Este descenso revirtió tras la administración vespertina de aMT. La acción favorecedora de la inmunidad ejercida por la aMT, también se demuestra por la obtención de un mayor título de anticuerpos y mejor respuesta celular en la revacunación si se administró aMT durante la inmunización primaria (162).

Por otra parte la administración de aMT a voluntarios sanos disminuye la concentración plasmática de β -endorfinas, mientras que la administración de un análogo de metionina-encefalina, produce una mayor secreción de aMT susceptible de bloqueo parcial por la administración concomitante de naloxona (22).

Toda esta argumentación teórica junto con el conocimiento en los últimos años por la evidencia experimental que demuestra la existencia de una comunicación bidireccional entre el

sistema neuroendocrino y el sistema inmune. Situación que requiere que ambos sistemas deben compartir moléculas comunes que han de ser reconocidas por receptores también comunes. Una de las líneas de investigación desarrolladas tratan de caracterizar el sistema receptor efector para la melatonina en células inmunocompetentes humanas y en animales de experimentación. En humanos se ha demostrado la existencia de receptores específicos para melatonina en linfocitos de sangre periférica, siendo preferentemente la subpoblación linfocitaria T la que específicamente los expresa y también se han demostrado en leucocitos polimorfonucleares neutrófilos. En cuanto al mecanismo de acción y base molecular del sistema de transducción de señal de la melatonina en el sistema inmune se ha demostrado en linfocitos de sangre periférica que los receptores de melatonina de alta afinidad potencian el efecto estimulador que tienen el péptido intestinal vasoactivo (VIP) sobre la producción de AMPc, mientras que los receptores de baja afinidad parecen estar acoplados a la producción de GMPc. Todo ello nos permite comprender las aportaciones clínicas realizadas por LISSONI en los últimos años (318), (319), en los que administra melatonina a pacientes con tumores avanzados y metástasis que no responden a los tratamientos convencionales, empleando la hormona conjuntamente con interleukina consigue mejorar la calidad de vida de estos enfermos, reduciendo la medicación analgésica que precisan, por probable interacción opioide y potenciando los efectos inmunológicos sin que aparezcan efectos adversos.

j) En el Síndrome de Klinefelter y de Turner

BIRAU (382), de nuevo demostró en relación a los individuos con Síndrome de Klinefelter y con Síndrome de Turner un ritmo circadiano de secreción anormal de aMT.

Al parecer nos encontramos con un amplio campo de patologías en las que existen alteraciones bien en los niveles de melatonina o en el ritmo circadiano de la misma; lo que traduce una desincronización de los ritmos endógenos con un mínimo aprovechamiento de las funciones estabilizadoras de la melatonina. Por ello el uso de esta hormona en el tratamiento de estos procesos, bien sólo o potenciando el efecto de otras medicaciones con mayores efectos secundarios, pero cuyas dosis se pueden ver reducidas gracias al mecanismo de acción de la melatonina.

Junto a estas aportaciones, evidentemente la literatura más reciente ofrece otras de gran interés como pueden ser el papel ejercido sobre el control de la hipertensión arterial, su acción sobre el colesterol en pacientes hipercolesterolémicos, su posibilidad de uso terapéutico en intoxicaciones cuya base patogénica es por radicales libres (biquat, paraquat, etc), todo lo cual viene a mostrarnos que en el fondo estamos hablando de mecanismos básicos con repercusiones sobre diversos órganos, aparatos y sistemas; pero siempre con el común denominador de papeles reguladores, protectores y moduladores.

Efectos secundarios

Finalmente, vamos a comentar los posibles efectos secundarios atribuibles a la acción

hormonal de la melatonina.

Evidentemente nuestra aportación es un trabajo puntual diseñado de acuerdo al modelo de doble ciego y considerado como un estudio a corto o medio plazo en el que ya es posible obtener información de interés clínico. De cualquier forma. Hemos de comentar tanto el diseño como el trabajo de campo fue autorizado por el Comité de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario, por el Departamento de Pediatría de la Universidad de Granada y siguiendo las recomendaciones de los acuerdos de Helsinki, se obtuvo un consentimiento informado de cada uno de los participantes incluidos en el estudio tras proporcionarles la información puntual de todos los matices del proyecto. Finalizado el trabajo de campo apareció una nota del Ministerio de Sanidad en la que se hizo pública una nota en la que se instaba a la retirada del medicamento de los comercios que hasta el momento la dispensaban en el territorio nacional, así como a proceder a considerar la melatonina como un fármaco y en consecuencia deberá someterse a los requerimientos y controles exigidos por la ley. En concreto la nota ministerial se recoge claramente en la siguiente frase:

“... En la Unión Europea la situación es bien distinta... en el Reino Unido también se prohíbe explícitamente la melatonina como en España...ningún país de la UE la tiene registrada como medicamento.... dos son los puntos negros de la melatonina: por un lado no se han hecho suficientes investigaciones y no se conocen sus efectos a medio y largo plazo y por otro, según un trabajo publicado en *Medical Letter* se ha hallado que en cuatro de cada seis productos con melatonina analizados en el mercado estadounidense, la materia prima utilizada estaba adulterada, contenía impurezas. Al no haber control como medicamento, no hay seguridad de la pureza de lo que se está tomando, y ése es un importante motivo adicional de preocupación.”
(*El País* de 25 de Abril de 1996).

La idea original de nuestro estudio, sin lugar a dudas partió de las amplias posibilidades terapéuticas atribuidas a la melatonina y por la escasez de conocimientos acerca de los efectos derivados del empleo a largo plazo de esta hormona, aunque si existen referencias bibliográficas de los efectos que produce la administración aguda de dicha sustancia.

En relación al capítulo que estamos discutiendo, creemos que aunque no existan series amplias y prolongadas con rigor científico, si que podemos conjeturar con experiencias derivadas del uso cotidiano, es bien conocido como en diversos países y desde hace ya un cierto tiempo la melatonina sola o en combinación con derivados vitamínicos se viene dispensando libremente en comercios tan dispares como herbolarios, grandes almacenes, farmacias, etc y hasta el momento que se sepa no ha habido comunicación negativa atribuible a la acción hormonal.

Lo que parece aceptado de forma unánime es que la administración puntual de dosis fisiológicas de melatonina (1-3 mg) tomadas en momentos determinados del día no tienen ningún efecto secundario sirva para ello a modo de ejemplo la larga experiencia recogida por los pilotos y azafatas que realizan viajes transatlánticos.

A pesar de las experiencias clínicas, previamente comentadas, como venimos señalando

no encontramos, en la literatura la descripción de efectos adversos. Inicialmente fue LERNER quien inyectó una megadosis de melatonina 200mg, con finalidades terapéuticas sin observar otra alteración que una leve somnolencia (311). Posteriormente otro grupo de investigadores, con la finalidad de averiguar la DL50 (dosis letal para la mitad de la población) administraron a un grupo de roedores una cantidad cada vez mayor de aMT llegando hasta 800mg por kilo de peso sin que dichas dosis llegasen a provocar la muerte del animal (139). En el hombre, también se ha demostrado el potente efecto inductor del sueño (112), (118). Una dosis i.v de 50 mg administrada durante el día, es capaz de inducirlo en el lapso de 15-40 minutos y mantenerlo durante 20-60 minutos, alcanzando los estadios III y IV. En otra interesante aportación, una dosis matutina de aMT indujo el sueño, aceleró el momento de aparición del sueño REM e incrementó su duración (312). Tras su administración nocturna, la aMT acorta de modo significativo el tiempo necesario para conciliar el sueño sin modificar su duración total ni la proporción de cada uno de sus fases (144). Similares resultados se obtuvieron tras la administración de una pequeña dosis intranasal; al 70% de las personas les produjo sueño y al resto una leve sedación, y discreto cansancio (313). Aquellos que durmieron, manifestaron al despertar una sensación de bienestar físico y emocional (313). En este sentido volvemos a recordar lo descrito con anterioridad del efecto que altas dosis de N-acetil-5-metoxi-triptamina pueden tener sobre el sistema nervioso central en el niño, en concreto en el caso descrito de la epilepsia mioclónica; en principio y empíricamente empleamos 500 mg con un efecto inhibitor del GABA y la expresión clínica descrita con anterioridad. En cambio, en la experiencia de ANTON-TAY 2 g no sólo no tuvieron efectos secundarios durante un mes sino que disminuyeron las manifestaciones clínicas y EEG de sus pacientes.

En el ensayo (314) en el que se administró melatonina de liberación controlada a ancianos, con la finalidad de provocar sedación y mejorar la calidad del sueño, la melatonina ocasionó cambios significativos en la eficiencia del sueño, así como un acortamiento en la duración de la vigilia después del inicio del sueño; sin que disminuyese la latencia del sueño de forma significativa y sin afectarse el tiempo total de sueño. En esta experiencia el único efecto adverso que se relató fue la aparición de prurito, tanto en un caso melatonina como en uno placebo, desapareciendo en ambos casos espontáneamente, sin alteraciones de la función renal ni hepática, lo que en principio está en consonancia con los resultados obtenidos en nuestro estudio en el control realizado al mes, tanto por el tiempo de administración como por la dosis utilizada.

En personas sanas, el único efecto consistente tras la administración de aMT es la aparición de una discreta sedación con sensación de fatiga y analgesia (118), efectos subjetivos que también hemos observado en los sujetos de nuestro estudio, y cuyos fundamentos teóricos han sido expuestos con anterioridad. En humanos voluntarios la administración durante un mes de 2 mg de melatonina a las 5 de la tarde, adelantó el inicio nocturno de la sensación de sueño, también adelantó de 1 a 3 horas el momento de máxima secreción endógena de aMT, pero no alteró la concentración ni el ritmo circadiano de GH, T4, testosterona o cortisol. Si se alteró en cambio la secreción de PRL (317).

Por otro lado, en relación a su efecto como antioxidante se considera que la melatonina carece de los inconvenientes atribuidos a otras sustancias como la SOD o como el exceso de vitamina A. La melatonina parece no incrementar la producción de peróxido de hidrógeno como

la SOD, no da lugar a clínica de pseudotumor cerebri como e exceso de vitamina A . Carece o tiene muy poca toxicidad, ni siquiera en el caso de administrarse en megadosis, no interfiere con la generación de energía y no produce peróxido de hidrógeno ni radicales de hidroxilo, en ninguna circunstancia conocida [139].

Se habla de la presencia de reacciones atípicas en algunas personas tras la ingesta de melatonina como la aparición de insomnio, pesadillas o sueños tan vividos que parecen no haber descansado [139], también en nuestro estudio hemos podido constatar este hecho considerándolo como un trastorno inicial de la sincronización de los ritmos endógenos tratándo de adaptarse a los nuevos niveles de melatonina.

En el tratamiento de tumores avanzados y metástasis en los que se asocia IL-2, no se han comunicado efectos adversos, al contrario, se habla de que la mayoría de los pacientes experimentan un descenso de la ansiedad con mejoría en los síntomas depresivos y en la calidad de vida [183] y se señala la reducción de la toxicidad al añadir a los tratamientos melatonina frente a IL-2 **tabla 5.5**.

Se consiguió un incremento significativo de linfocitos y eosinófilos [185], [318], [319], hecho que nuestro estudio no ha puesto de manifiesto, probablemente por que en estos estudios las dosis de melatonina utilizadas eran mucho mayores e incluían en el tratamiento interleukina, considerando como posible mecanismo de amplificación de la respuesta de I-L por parte de la melatonina la neutralización de la respuesta inmunosupresora mediada por macrófagos; . En otros tumores como el melanoma, se emplearon hasta 700 mg de melatonina y se han comunicado muy pocos efectos secundarios aparte de fatiga y ligeras náuseas o diarrea [186].

En pacientes esquizofrénicos o depresivos, no se ha obtenido efecto alguno o se exacerbaron las manifestaciones clínicas [112], [312].

Las principales modificaciones observadas en nuestro estudio como la modificación de las transaminasas con una tendencia inicial al descenso y elevación posterior en el grupo melatonina respecto al grupo control podrían indicar, de la misma manera que sugerimos en el tratamiento de la epilepsia mioclónica de la infancia una interacción a nivel del metabolismo hepático por ser a ese nivel donde se produce principalmente la transformación de la melatonina. Mientras las modificaciones observadas en el ácido úrico son correspondientes principalmente a un descenso en los niveles observados en el grupo control y no a un incremento en el grupo melatonina. En el resto de las variables significativas, fósforo, VCM y LDH el comportamiento es similar en ambos grupos pudiéndo reflejar la influencia de factores externos ambientales.

De todo ello, quizás el aspecto que merezca mayor consideración sean las referencias hechas en relación a las enzimas hepáticas; la coincidencia de los datos del presente trabajo y los encontrados en el caso de la epilepsia mioclónica (que obligó a la suspensión temporal de la melatonina), obligan a que nos replanteemos estudiar en el futuro esta posibilidad.

Tabla 5.5
Principales efectos tóxicos observados en pacientes tratados con IL-2 o con IL-2 y melatonina.

Lissoni P, Barni S, Brivio F, Maestroni GJ. A randomized study with subcutaneous low-dose interleukin 2 alone vs melatonin in advanced solid neoplasm other than renal cancer and melanoma. Br J Cancer 1994; 69: 196-99.

Toxicidad	IL-2	IL-2+aMT
Fiebre de 38°C	16%	9%
Nauseas y vómitos	5%	2%
Anorexia	10%	5%
Astenia	8%	2%
Artralgia y mialgias	2%	0%
Diarrea	0%	0%
Rash	0%	0%
Prurito	0%	0%
Sintomas depresivos	8%	2%
Toxicidad cardiovascular	0%	0%
Nefrotoxicidad	0%	0%
Anemia	5%	2%
Trombocitopenia	8%	0%
Incremento de transaminasas	18%	9%

Probablemente obedezca a un efecto transitorio y reversible como sucede en otros grupos farmacológicos pero hay que ser realistas y aceptar las evidencias como sucede en esta experiencia. De cualquier forma y para finalizar recordemos que la dosis administrada supera claramente las recomendaciones farmacológicas hasta ahora conocidas y probablemente dosis de 1 a 3 mg como sucede en la mayoría de los que hasta ahora han ingerido melatonina durante largos periodos no tengan ni siquiera el efecto hepatotóxico al que hacemos alusión. Finalmente queremos volver a insistir sobre la necesidad de continuar por una línea que a simple vista ya es atractiva por los beneficios que sospechamos pueden aportar a nuestros pacientes y que estaremos dispuestos a continuar en cuanto que las autoridades sanitarias consideren oportuno desarrollar proyectos y estudios prospectivos.

6.- CONCLUSIONES

6.- CONCLUSIONES

1.- Considerando las aportaciones referidas por la literatura, las experiencias propias de nuestro grupo y los datos generales del presente proyecto, creemos que será necesario diseñar nuevos trabajos y ensayos clínicos prospectivos para poder conocer aspectos fisiológicos y patológicos de la melatonina en el niño, al estar plenamente convencidos de que su mejor conocimiento posibilitará por una parte, a) conocer aspectos clave de la fisiopatología de diversas enfermedades y por otra, b) poder emplearla como instrumento terapéutico en determinados procesos infantiles.

2.- En relación con la serie roja, tras la ingesta oral de melatonina se encuentra que tanto el recuento de hematíes como la cifra de hemoglobina experimentaron ligeros ascensos. En cambio, el volumen corpuscular medio descendió de forma significativa, aspecto que probablemente guarda relación con el desmostrado efecto que esta hormona tiene sobre la temperatura corporal y el equilibrio hídrico corporal.

3.- Tanto el recuento leucocitario global, como los elementos estudiados de la serie de mononucleares y polimorfonucleares (PMN y linfocitos) no experimentan modificaciones significativas tras la ingesta oral de melatonina. Afirmaciones que no van en contra del conocido papel de la melatonina como hormona potenciadora del sistema inmune, ya que este papel lo desarrolla a otros niveles.

4.- A pesar de que a los elementos plaquetarios se relacionan con importantes funciones neuroendocrinas entre los que cabría destacar la producción de 5-hidroxi-triptamina, la ingesta oral de melatonina durante un periodo de 2 meses no condujo a cambios significativos en sus niveles sanguíneos, ni estos se diferenciaron de las determinaciones hechas en individuos normales que tomaron placebo.

5.- A pesar de que en recientes trabajos se ha referido que en situaciones de hipercolesterolemia la melatonina es capaz de bajar los niveles circulantes de esta fracción lipídica, en individuos normales la ingesta oral de melatonina a la dosis propuesta sube ligeramente las cifras plasmáticas de colesterol, sin que este ascenso llegue a alcanzar el nivel de significación estadística.

6.- Como ya era intuído por nuestro Grupo de Trabajo, la ingesta de aMT es capaz de modificar la función del hepatocito, si bien hay que indicar que en la experiencia que presentamos se dan dos circunstancias de especial interés: a) las elevadas dosis empleadas, y b) el ligero aumento encontrado, que al igual que sucede con otros principios activos deben ser de efectos reversibles.

7.- En contra de la idea recogida en algún trabajo procedente de la experimentación animal, de la presente experiencia podemos deducir la ausencia de efecto diabético por parte de la melatonina, aspecto por otra parte lógico dado el conocido efecto inhibidor que ejerce a nivel de diversos órganos endocrinos.

7.- BIBLIOGRAFÍA

7.-BIBLIOGRAFIA

- (1) Mahé V, Chevalier J F. Rôle de l'horloge biologique en pathologie humaine. *Press Méd* 1995; 24 : 1041-1046.
- (2) Moore - Ede MG, Czeisler CA, Richardson GS. Circadian timekeeping in health and disease. Part.1. Basic proprieties of circadian pacemaker. *New Engl J Med* 1983; 309 : 469-476.
- (3) Silva JC, Valbuena L, Villar A, Ardura J. Maduración de los ritmos biológicos. *Bol Soc Castellano Astur Leon* 1984 ; 25 : 623-629
- (4) Rusak B. The role of the suprachiasmatic nuclei in the generation of circadian rhythms in the golden hamster. *J Comp Physiol Psychol* 1977; 118 : 145-164.
- (5) Wirz-Justice A. Light and dark as a drug. *Prog Drug Res* 1987; 31 : 383-425.
- (6) Cagnoni M, Tarquini B, Halberg F, Maerz W, Cornelissen G, Mainardi G, Panero C, Shinoda M, Scarpelli P, Romano S y col. Circadian variability of blood pressure and heart rate in newborns and cardiovascular chornorisk. *Prog Clin Biol Res* 1987; 27: 145-151.
- (7) Yoca FD, Friedman E. Pineal Rhythms. *Lit Ther Mono* 1988; 2: 211-219.
- (8) Reiter RJ. The mammalian pineal gland: structure and function. *Am J Anat* 1981; 162: 287-313.
- (9) Altar A. Development of the mammalian pineal gland. *Dev Neurosci* 1982; 5: 166-180
- (10) Kappers AJ. Comparative gross and fine morphology of the mammalian pineal gland. In J Axerold, F Fraschini, GP Velo, (eds): *The pineal gland and its endocrine role*, pp 37-59. Plenum Press, New York, 1983.
- (11) Reiter RJ. The pineal gland of the human. *Ann Res Rev*, vol 7: *The pineal*; pp 178-194. Eden Press, Montreal, 1982.
- (12) Ham A W, Cormack D H. *Tratado de Histologia*. Interamericana, Madrid, 1985.
- (13) Moller M. The ultrastructure of the human fetal pineal gland.I. Cell types and blood vessels. *Cell Tiss Res* 1974; 152:13-30.
- (14) Reyes PF. Age related histologic changes in the human pineal gland. In Reiter RJ (ed): *the*

Bibliografía

pineal and its hormones, pp 253-261. Alan R Liss, New York, 1982.

- (15) Min K W; Seo I S, Son J. Postnatal evolution of the human pineal gland. A immunohistochemical study. *Lab Invest*, 1987; 57 (6): 724-728.
- (16) Kappers J.A (1976). The mammalian pineal gland, a survey. *Acta neurochir*; 34, 109-49.
- (17) Vollrath L. Mammalian pinealocytes: Ultrastructural aspects and innervation. In Evered D, Clack S (eds): *Photoperiodism, melatonin and the pineal*, pp 9-22. Ciba Found Symp, 117. Pitman, London, 1985.
- (18) McNulty J A. Response of synaptic ribbons in pineal photoreceptors under normal and experimental lighting condition. *J Pineal Res* 1984, 1 : 139-147.
- (19) Williams & Warwick. *Gray Anatomia*. Salvat, Barcelona, 1986.
- (20) Haldar-Misra CH, Pévet P. the influence of different 5-methoxyindoles on the process of protein/peptide secretion characterized by the formation of granular vesicles in the mouse pineal gland. An in vitro study. *Cell Tiss Res* 1983; 230: 113-126.
- (21) Gonzalez Gonzalez G, Alvarez-Uria M. *La glándula pineal de los mamíferos*. Summa, Oviedo, 1984.
- (22) Muñoz Hoyos A, Fernandez Garcia JM, Acuña Castroviejo D. Aspectos morfofuncionales y fisiopatológicos de la glándula pineal. Consideraciones de interés pediátrico. Eds Muñoz Hoyos A, Fernandez Garcia JM, Acuña Castroviejo D, Madrid, 1994.
- (23) Pévet P. Pineal peptides in the fetus and in young and adult mammals. In Kleic OC (ed): *Melatonin rhythm generating system*. Int Symp 1981, pp 155-181. Karger, Basel, 1982.
- (24) Karasek M. Quantitative aspects of the ultrastructure of the mammalian pinealocyte. In RJ Reiter, M Karasek, (eds) *Adv Pineal Res*, pp 9-19. John Libbey, London, 1986.
- (25) Vollrath L, Welker HA. No correlation of pineal synaptic ribbons numbers and melatonin formation in individual pineal glands. *J Pineal Res* 1984; 1: 187-195.
- (26) Klein DC. Photoneural regulation of the mammalian pineal gland. In Evered D, Clark S (eds). *Photoperiodism melatonin and the pineal* , pp 38-56. Ciba Found Symp 117. Pitman, London, 1985.
- (27) Martinez Soriano F. *Glándula pineal. Estructura y función*. Gregori, Valencia, 1987.
- (28) Parfitt A, Weller JL, Klein DC, Sakai KK, Mark BH. Blockade by ouabain or elevated potassium ion concentration of the adrenergic and adenosine 3',5'- monophosphate induced

Bibliografia

- stimulation of pineal serotonin N-acetyltransferase. *Mol Pharmacol* 1975; 11:241.
- (29) Awad A, Govitrapong P, Hama Y, Hegazy M, Ebadi M. Presence of a metallothionin-like protein in the bovine pineal gland. *J Neural Transm* 1989; 76:129.
- (30) Cardinali DP, Nagle CA, Rosner JM. Gonadal steroids as modulators of the function of the pineal gland. *Gen Comp Endocrinol* 1975; 26:50.
- (31) Kachi T, Ito T. Neural control of glycogen content and its diurnal rhythm in mouse pineal cell. *Am J Physiol* 1977; 232:E584.
- (32) Vellan EJ, Gjessing LR, Stalberg M. Free amino acids in the pineal and pituitary glands of human brain. *J Neurochem* 1970;17:699.
- (33) Fujiwara M, Shibata M, Watanabe Y, Nukiwa T, Hirata F, Mizuno M, Hayaishi O. Indoleamine 2,3-dioxygenase. Formation of L-kynureine from L-tryptophan in cultured rabbit pineal gland. *J Biol Chem* 1964; 263:6081.
- (34) Bureau MH, Olsen RW. Taurine acts on a subclass of GABA_A receptors in mammalian brain in vitro. *Eur J Pharmacol* 1991; 207:916.
- (35) Ebadi M, Hexun TD, Pfeiffer RF, Govitrapong P. Pineal and retinal peptides and their receptors. En: *Pineal Res Rev*, vol 7. Reiter RJ(ed). Alan R. Liss, Inc, New York. pp3-157,1989.
- (36) Krnjevic K, Schwartz S. The action of GABA_A on cortical neurones. *Exp Brain Res* 1967; 3:320;336.
- (37) Quay WB. In: *Pineal Chemistry in cellular and Physiological Mechanisms*. Thomas cc (ed). Springfield; Ill. 1974.
- (38) Sudgen D, Morris RD. Changes in regional brain levels of tryptophan, 5-hydroxy tryptamine, 5-hydroxyindolacetyl acid, dopamine and noradrenaline after pinealectomy in the rat. *J Neurochem* 1979; 32:1593.
- (39) Ebels I, Moree A, Hus-Citharel Am Moszkowska A. Survey of some active sheep pineal fractions and a discussion on the possible significance of pteridines in those fractions in vitro and in vivo assays. *J Neural Transm* 1979; 4497.
- (40) Haulica E, Petrescu GH, Stratone A, Rosaca V, Bazar G, Slatineau A. Evidence for a circadian rhythm of the renin-like activity in the pineal gland of the rat. *Rev Roum Med-Endocrinol* 1979; 17. 39.
- (41) Pellegrino de Iraldi A, Arnaiz GRL. Neural regulation of acetylcholinesterase in the superior cervical ganglia and the pineal gland of the rat. *Brain Res* 1976; 113:435.

Bibliografia

- [42] Cardinali DP. Melatonin. A mammalian pineal hormone. *Endocrine Rev* 1981; 2(3): 327-346.
- [43] Belavady R, Srikantia SG, Golopan C. The effect of the oral administration of leucine on the metabolism of tryptophan. *Biochem J* 1963; 87:652-663.
- [44] Couson G, Green AR. Liver tryptophan pyrrolase activity and brain 5-hydroxy tryptamine. *Biochem J* 1969; 111:15-23.
- [45] Yess N, Price JM, Brown RR, Swan PB, Link Swiller H. Vitamin B6 depletion in man: Urinary excretion of tryptophan metabolites. *J Nutr* 1964; 84: 229-235.
- [46] Wurtman RJ, Shein HM, Larin F. Mediation by β -adrenergic receptors of effect of norepinephrine on pineal synthesis of (14 C) serotonin and (14 C) melatonin. *J Neurochem* 1971; 18:1683.
- [47] Snyder SH, Axelrod J, Ficher JE, Wurtman RJ. Neural and photic regulation of 5-hydroxytryptophan decarboxylase in the rat pineal gland. *Nature* 1964; 203:981.
- [48] Morton DJ. Hydroxyindole-O-methyltransferase catalyses production of methoxyindoles in rat pineal gland dependent on the concentration of hydroxy precursors and their affinity for the enzyme. *J Endocr* 1987; 115:455.
- [49] Cremer-Bartels G. The effect of pteridines on multiple forms of hydroxyindole -O-methyltransferase (HIOMT) in the retina and pineal gland. *Prog Brain Res* 1979; 52:231.
- [50] Barchardt RT, Wu YS, Wu BS. Mechanisms of inhibition of pineal hydroxyindole - O-methyltransferase by pyridoxal phosphate. *Biochem Pharmacol* 1978; 22:120.
- [51] Yang HYT, Neff NH. Hydroxyindole-O-methyltransferase: An immunochemical study of the neuronal regulation of the pineal enzyme. *Mol Pharmacol* 1976; 12:433.
- [52] Aloyo VJ, Walker RF. Noradrenergic stimulation of serotonin release from rat pineal glands in vitro. *J Endocr* 1987; 114:3-9.
- [53] Klein DC, Weller JL. Indole metabolism in the pineal gland. A circadian rhythm in N-acetyltransferase. *Science* 1970;169:1093.
- [54] Chan A, Ebadi M. Existence and properties of serotonin N-acetyltransferase inactivating substance (NIS) in rat pineal gland. *Endocr Res Commun* 1981; 8:205.
- [55] Nestler EJ, Zatz M, Greengard P. A diurnal rhythm in pineal protein I content mediated by β -adrenergic neurotransmission. *Science* 1982; 217:357.

Bibliografía

- (56) Klein DC, Weller J. Adrenergic adenosine 3',5'-monophosphate regulation of serotonin N-acetyltransferase activity and the temporal relationship of serotonin N-acetyltransferase activity to synthesis of 3H-N-acetyl serotonin and 3H-melatonin in the cultured rat pineal gland. *J Pharmacol Exp Ther* 1973;186:516.
- (57) Gilbert HF. Biological disulfides: The third messenger?. Modulation of phosphofructokinase activity by thiol/disulfide exchange. *J Biol Chem* 1982; 257:12-86.
- (58) King TS, Richardson BA, Reiter RJ: Regulation of rat pineal melatonin synthesis: Effect of monoamine oxidase inhibition. *Mol Cell Endocrinol* 1982; 25:327.
- (59) Axelrod J. The pineal gland: A neurochemical transducer. *Science* 1974; 184:1341.
- (60) Chan A, Ebadi M. The Kinetics of norepinephrine-induced stimulation of serotonin N-acetyltransferase in bovine pineal gland. *Neuroendocrinology*, 1980; 31: 244.
- (61) Ebadi M, Chan A. Characteristics of GABA binding sites in bovine pineal gland. *Brain Res. Bull.* 1980; 5: 179.
- (62) Klein DC, Moore RJ. Pineal N-acetyltransferase and hydroxyindole-O-methyltransferase: control by the retino-hypothalamic tract and the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res* 1979; 174:245.
- (63) Parfitt AG, Klein DC. Sympathetic nerve endings protect against acute activity. *Endocrinology* 1976; 99:840.
- (64) Acuña D, Garcia del Rio, Garcia-Torres L, Luna J, Osorio C. Role of pineal gland in Kidney adrenal homeostasis *Horm Metab Res* 1984; 16:589.
- (65) Friedman J, Krstulovic AM, Severinghaus JM, Brown SJ. Altered conversion of tryptophan to kynurenine in newly abstinent alcoholics. *Biol Psych* 1988; 23:89-93.
- (66) Molina Carballo A, Muñoz Hoyos A, Uberos Fernández J, Acuña Castroviejo D, Molina Font JA. Funcionalismo pineal (tasas de melatonina) en niños sanos de diferentes edades. Actualidad e interés del estudio de la glándula pineal en Pediatría. *An Esp Pediatr* 1996; 45:33-44.
- (67) Skene DJ, Pevet P, Vivien Roels B, Masson-Pevet M, Arendt J. Effect of different photoperiods on concentrations of 5-methoxytryptophol and melatonin in the pineal gland of the syrian hamster. *J Endocr* 1987; 114:301-309.
- (68) Wetterberg L. Melatonin in humans. Physiological clinical studies. *J Neural Transm* 1978; suppl 13:289-310.

Bibliografía

- (69) Sudgen D, Klein DC. Regulation of rat pineal alpha adrenoceptors. *J Neurochem* 1985; 44:63-67.
- (70) Sudgen D, Klein DC. Adrenergic stimulation of rat pineal hydroxyindol-methyltransferase. *Brain Res* 1983; 256: 348-351.
- (71) Morgan PJ, Williams LM, Riddoch G. Stimulation of melatonin secretion in ovine pineals in vitro. *J Neurochem* 1988; 50:75-81.
- (72) Vanecek J, Sudgen D, Weller J, Klein DC. Atypical synergistic alpha-1beta adrenergic regulation of adenosine 3'-5'-monophosphate guanosine 3'-5',-monophosphates in rat pinealocytes. *Endocrinology* 1985. 116 (6): 2167-2173.
- (73) Sudgen D, Namboodiri AMA, Klein DC, Pierce JE, Grady R (Jr), Meffrod In : Ovine pineal alpha-adrenoceptor: characterization evidence for a functional role in the regulation of serum melatonin. *Endocrinology* 1985; 116(5):1960-1967.
- (74) Lipton JS, Petterborg LJ, Reiter RJ. Influence of propranolol, phenoxybenzamine or phentolamine on the in vivo nocturnal rise of pineal melatonin levels in the syrian hamster. *Life sci* 1981; 28 (21): 2377-2382.
- (75) Vaughan GM, Pelham RW, Pang SF. Nocturnal elevation of plasma melatonin urinary 5-hydroxyindoleacetic acid in young men: by autonomic drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 752-764.
- (76) Sudgen D, Klein DC. Activators of protein kinase c act at a postreceptor site to amplify cyclic AMP production in rat pinealocytes. *J Neurochem* 1988; 50:149-155.
- (77) Cardinali DP, Gejman PV, Ritta M. Further evidence of adrenergic control of traslocation intracelular levels of strogen receptors in the rat pineal gland. *Endocrinology* 1983; 112 (2): 492-498.
- (78) Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980; 210:1267-1269.
- (79) Reiter RJ, Joshi BN, Heinzeller T, Nurnberger F. A single 1-or-5-second light pulse at night inhibits hamster pineal melatonin. *Endocrinology* 1986; 118: 1906-1909.
- (80) Brainard GC, Richardson BA, King TS, Matthews R, Reiter RJ. The suppression of pineal melatonin content N-acetyltransferase activity by different light irradiances in the syrian hamster: A dose-response relationship. *Endocrinology* 1983; 113 (1) :293-296.
- (81) Muñoz Hoyos A, Jaldo Alba F, Molina Carballo A, Rodriguez Cabezas T, Acuña Castroviejo D. Absence of plasma melatonin circadian rhythm during the first 72 hours of life

Bibliografía

in human infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:699-703.

(82) Jaldo Alba F, Muñoz Hoyas A, Molina Carballo A, Molina Font JA, Acuña Castroviejo D. Light deprivation increases plasma levels of melatonin during the first 72 hours of life in human infants. *Acta Endocrinol* 1993; 77:699-703.

(83) Attanasio A, Rager K, Gupta D. Ontogeny of circadian rhythmicity for melatonin, serotonin and N-acetylserotonin in humans. *J Pineal Res* 1986; 3:251-256.

(84) Attanasio A, Borrelli P, Gupta D. Circadian rhythms in serum melatonin from infancy to adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;61 : 388-390.

(85) Smith JA, O'Hara J, Schiff AA. Altered diurnal serum melatonin rhythm in blind men. *Lancet* 1981; 24:933.

(86) Iguchi H, Kato KI, Ibayashi H. Age-dependent reduction in serum melatonin concentrations in healthy human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55 (1):27-29.

(87) Ebinara S, Marks T, Hudson DJ. Genetic control of melatonin synthesis in the pineal gland of the mouse. *Science* 1986; 231: 491-493.

(88) Sizonenko PC, Aubert ML. Neuroendocrine changes characteristic of sexual maturation. *J Neural Transm* 1982; Suppl 21: 159-182.

(89) Walhauser F, Steger H. Changes in melatonin secretion with age and pubescence. *J Neural Transm* 1986; Suppl 21: 183-198.

(90) Hartman L, Roger M, Lemaitre BJ, Massias JF, Chaussain JL. Plasma and urinary melatonin in male infants during the first 12 months of life. *Clin Chim Acta* 1982; 121: 37-42.

(91) Molina Carballo A, Muñoz Hoyos A, Martín García JA, Uberos Fernández J, Rodríguez Cabezas T, Acuña Castroviejo D. 5-methoxytryptophol and melatonin in children: Differences due to age and sex. *J Pineal Res* 1996; 21: 73-79.

(92) Cardinali DP, Vacas MI, Keller Sarmiento MI, Etxhegoyen GS, Pereyra EN, Chuluyan HE. Neuroendocrine integrative mechanisms in mammalian pineal gland: Effects of steroid adenohypophysial hormones on melatonin synthesis in vitro. *J Steroid Biochem* 1987; 27 (1-3): 565-571.

(93) Webley GE, Leidenberger F. The circadian pattern of melatonin its positive relationship with progesterone in women. *J Clin Endocrinol Metab* 63: 323-328.

(94) Webley GE, Luck MR. Melatonin directly stimulates the secretion of progesterone by human granulosa cell. *Acta Endocrinol* 1985; 108 (suppl 267):91-92.

Bibliografía

- (95) Wetterberg L, Arendt J, Paunier L. Human serum melatonin changes during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 185-188.
- (96) Vacas MI, Lowenstein OR, Cardinali DP. Testosterone decreases beta adrenergic sites in rat pineal gland brain. *J Neural Transm* 1982; 53:49-57.
- (97) Cardinali DP, Vacas MI, Gejman PV. The sympathetic superior cervical ganglia as peripheral neuroendocrine center. *J Neural Transm* 1981; 52: 1-21.
- (98) Carr DB, Reppert SM, Bullen B, Kanar G, Beiting I, Arnold M, Rosenblatt M, Martin JB, McArthur JW. Plasma melatonin increases during exercise in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53 (1): 224-225.
- (99) Lynch HJ, Deng MH. Pineal responses to stress. *J Neural Transm* 1986; Suppl 21: 461-474.
- (100) Beck O, Borg S, Lundman A. Concentration of 5 methoxyindoles in the human pineal gland. *J Neural Transm* 1982; 54-116.
- (101) Rodríguez Cabezas T. Función pineal, ritmos circadianos y estrés. Interrelaciones y estudio comparativo entre recién nacidos normales, pretérmino y con sufrimiento fetal agudo. Tesis doctoral. Granada, Mayo, 1990.
- (102) Jaldo Alba F. Contribución al estudio de la cronobiología neonatal: Valoración circadiana de la función pineal durante los tres primeros días de vida. Tesis doctoral. Granada, Mayo, 1992.
- (103) Molina Carballo A. Glándula pineal y trastornos convulsivos en el niño: interrelaciones neuroendocrinas en función del ritmo circadiano. Tesis doctoral. Granada, Julio, 1989.
- (104) Martín Medina E. Diagnóstico de salud y valoración de la función pineal en un grupo infantil sometido a una situación de estrés mantenido. Tesis doctoral. Granada, Septiembre, 1990.
- (105) Parfitt AG, Klein DC. Sympathetic nerve endings in the pineal gland protect against acute stress-induced increase in N-acetyl transferase activity. *Endocrinology* 1976; 99: 840-851.
- (106) Cardinali DP, Vacas MI, Rosenstein RE, Etchegoyen GS, Keller Sarmiento MI, Solveyra CG, Pereyra EN. Multifactorial control of pineal melatonin synthesis: an analysis through binding studies. In RJ Reiter, F Fraschini, eds: *Adv Pineal Res*, pp 51-67. Libbey, London 1987.
- (107) Reiter RJ, Erson LE, Buschbom RL, Wilson BW. Reduction of the nocturnal rise in pineal melatonin levels in rats exposed to 60 Hz electric fields in utero for 23 days after birth. *Life Sci* 1988; 42: 2203-2206.
- (108) Moss HB, Tamarkin L, Majchnowitz E. Pineal function during ethanol intoxication, dependence with withdrawal. *Life Sci* 1986; 39: 2209-2214.

Bibliografía

- (109) Chik C, Ho AK, Klein DC. Alpha 1- adrenergic potentiation of vasoactive intestinal peptide stimulation of rat pinealocyte adenosine 3'-5'-monophosphate guanosine 3'-5'-monophosphate: Evidence of a role of calcium protein kinase-C. *Endocrinology* 1988; 122(2): 702-708.
- (110) Dubocovic ML. Melatonin is a potent modulator of dopamine release in the retina. *Nature*. 1983; 306: 782-784.
- (111) Iguchi H, Kato KI, Ibayashi H. Melatonin serum levels and metabolic clearance rate in patients with liver cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 54(5) : 1025-1027.
- (112) Wurtman RJ, Waldhauser F, Lieberman HR. The secretion and effects of melatonin in humans. In J Axelrod, F Fraschini. P, Velo: *The pineal gland and its endocrine role*, pp 551-574. Plenum Press, New York, 1983.
- (113) Lang V, Kornemark M, Aubert ML, Paunier L, Sizonenko PC. Radioimmunological determination of urinary melatonin in humans : Correlation with plasma level and typical 24-hour rhythmicity. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53(3):645-650.
- (114) Miles A, Phibrick DRS, Thomas DR, Grey J. Diagnostic and clinical implications of plasma and salivary melatonin assay. *Clin Chem* 1987; 33 (7):1295-1297.
- (115) Quay WB. Actions of the pineal gland and melatonin in the secretion of cerebrospinal fluid. In J Axelrod, F Fraschini, P Velo (eds): *The pineal gland and its endocrine role*, pp 349-360. Plenum Press, New York 1983.
- (116) Brown GM, Young SN, Gauthier S, Tsui H, Grota QJ. Melatonin in human cerebrospinal fluid in daytime: its origin and variation with age. *Life Sci* 1979; 25: 929-936.
- (117) Pang SF, Yu HS, Suen HC, Brown GM. Melatonin in the retina of rats: A diurnal rhythm. *J Endocr* 1980; 87:89-93.
- (118) Anton-Tay F, Díaz JL; Fernández-Guardiola A. On the effect of melatonin upon human brain. Its possible therapeutic implications. *Life Sci* 1971; 10(1):841-850.
- (119) Murphy PJ, Badía, Myers, Wright KP Jr. Non steroidal antiinflammatory drugs affect normal sleep patterns in humans. *Physiology and Behavior* 1994; 55(6): 1063-66.
- (120) Surrall K, Smith JA, Padwick DJ. Effect of ibuprofen and indomethacin on human plasma melatonin. *J of Pharm Pharmacol* 1987; 39: 840-843.
- (121) Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do Nonsteroidal antiinflammatory drugs affect blood pressure? *An Int Med* 1994; 12(4): 289-300.

Bibliografia

- (122) Brismar K, Hylander B, Ettenberg L. Melatonin secretion related to side-effects of B-Blockers from the central nervous system. *Act Med Scan* 1988; 223: 525-30.
- (123) Lithell H, Haglund K, Ostman J. Are effects on antihypertensive treatment on lipoproteins merely "Side-effects"? *Act Med Scan* 1988; 223:531-536.
- (124) Muller Wieland D, Behnke B, Krone W. Melatonin inhibits LDL receptor activity and cholesterol synthesis in freshly isolated human mononuclear leukocytes. *Biochem Biophys Res Com* 1994; 203 (1): 416-21.
- (125) Long JW, Rybacki JJ. *The Essential Guide to Prescription Drugs* 1995 (New York: HarperPerennial, 1995), p. 1064.
- (126) Meyer AC, Nieuwenhuis JJ Meyer BJ. Dihydropyridine Calcium antagonists depress the amplitude of the plasma melatonin cycle in baboons. *Life Sci* 1986; 39: 1563-69.
- (127) Lewy A, Siever LJ, Markey SP. Clonidine reduces plasma melatonin levels. *J Pharm Pharmacol* 1986; 38: 555-56.
- (128) McIntyre I, Burrows GD, Norman TR. Suppression of plasma melatonin by a single dose of the benzodiazepine alprazolam in humans. *Biol Psych* 1988; 24: 105-108.
- (129) Monteleone P, Forziati D, Maj M. Preliminary observations on the suppression of nocturnal plasma melatonin levels by short-term administration of diazepam in humans. *J Pineal Res* 1989.; 24: 105-108.
- (130) Childs PA, Rodin I, Thompson C. Effects of fluoxetine on melatonin in patients with seasonal affective disorder and matched controls. *Br J Psychiat* 1995; 166: 196-98.
- (131) Honma K, Kohsaka M, Honma S. Effects of vitamin B-12 on plasma melatonin rhythm in humans: increased light sensitivity phase advances the circadian clock. *Experientia* 1992; 48:716-20.
- (132) Demisch L, Demisch K, Nickelsen T. Influence of dexamethasone on nocturnal melatonin production in healthy adult subjects. *J Pineal Res* 1988; 5: 317-22.
- (133) Wright Jr KP, Badia P, Myers BL, Hakel M. Effects of caffeine bright light, and their combination on nighttime melatonin and temperature during two nights of sleep deprivation. *Sleep Res* 1995; 24: 458.
- (134) Lindsted KD, et al. Coffee consumption and cause-specific mortality. Association with age and death and compression of mortality. *J Clin Epidemiology* 1992; 45(7) : 733-42.
- (135) Doll R, et al. Mortality in relation to smoking: 40 years. Observations on male british

Bibliografía

doctors. *Br Med J* 1994.; 309(6959): 901-11.

(136) Ekman AC, Leppaluoto J, Vakkuri O. Ethanol inhibits melatonin secretion in healthy volunteers in a dose-dependent randomized double blind cross-over study. *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism* 1993; 77: 780-83.

(137) Badia P, Murphy PJ, Wright KP Jr. Alcohol ingestion and nighttime melatonin levels. *Sleep Research* 1994; 23: 477.

(138) Poeggeler B. Melatonin and the light-dark zeitgeber in vertebrates, invertebrates and unicellular organisms. *Experientia* 1993; 49: 611-13.

(139) Reiter RJ PhD, Robinson J. La maravillosa hormona natural de nuestro cuerpo. Melatonina. Ed. Sirio. Málaga 1995.

(140) Lieberman HR, Waldhauser F, Wurtman RJ. Effects of melatonin on human mood and performance. *Brain Res* 1984; 323: 201-207.

(141) Zhdanova IV, Wurtman RJ, Schomer DL. Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. *Clin Pharmacol Therap* 1995; 57: 552-58.

(142) Greenblatt DJ. Pharmacology of benzodiazepine hypnotics. *J Clin Psychiat* 1992; 53 (Suppl 6): 7-13.

(143) Ruiz Ogara C, Barcia Salorio D, López-Ibor Aliño JJ. *Psiquiatría*. Ed. Toray. Tomo I. Barcelona 1982.

(144) Cramer H, Rudolph J, Kendel K. On the effects of melatonin on sleep and behavior in man. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1974; 11: 187-91.

(145) Singer C, Wild K, Sack R, Lewy A. High doses melatonin is well tolerated by the elderly. *Sleep Res* 1994; 23: 86.

(146) Hughes RJ, Shack RL, Singer CM, Lewy AJ. A comparison of the hypnotic efficacy of melatonin and temazepam on nocturnal sleep in healthy adults. *Sleep Res*

(147) Campbell SS, Broughton RJ. Rapid decline in body temperature before sleep: fluffing the physiological pillow?. *Chronobiology International* 1994; 11(2): 126-31.

(148) Chen LD. In vivo and in vitro effects of the pineal gland and melatonin on (Ca²⁺+Mg²⁺)-dependent ATPase in cardiac sarcolemma. *J Pineal Res* 1993; 14: 178-83.

(149) Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynk E, Poeggler B, Barlow-Walder LR, Chuang JI, Ortiz GG, Acuña-Castroviejo D. A review of the evidence supporting melatonin's role as an

Bibliografía

antioxidant. *J Pineal Res* 1995;18: 1-11.

(150) Pieri D, Marra M, Moroni F, Marcheselli F. Melatonin: a peroxy radical scavenger more effective than vitamin E. *Pergamon* 1994; 55(15): 271-76.

(151) Reiter RJ. Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals: a brief review. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 1993; 26: 1141-55.

(152) Vijayalaxmi BZ, Reiter RJ, Sewerynek E, Meltz ML, Poeggeler B. Melatonin protects human blood lymphocytes from radiation induced chromosome damage. *Mutation Res* 1995; 346 (1): 23-31.

(153) Tan DX, Poeggeler B, Reiter RJ. The pineal hormone melatonin inhibits DNA-adduct formation induced by the chemical carcinogen safrole in vivo. *Cancer Lett* 1993; 70: 65-71

(154) Abe M, Reiter RJ, Poeggeler B. Inhibitory effect of melatonin on cataract formation in newborn rats: evidence for an antioxidative role for melatonin. *J Pineal Res* 1994; 17 (2): 94-100.

(155) Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidative defense mechanism in the aging brain. *FASEB Journal* 1995; 9 (7): 526-33.

(156) Acuña Castroviejo D, Escames G, Macías M, Muñoz Hoyos A, Molina Carballo A, Arauzo M, Montes R; Vives F. Cell protective role of melatonin in the brain. *J Pineal Res* 1995; 19: 57-63.

(157) Grad BR, Rozenwald R. The role of melatonin and serotonin in aging: update. *Psychoneuroendocrinology* 1993; 18 (4): 283-95.

(158) Yu BP. *Free radical in aging* (Boca Raton: CRC Press, 1993), p.301.

(159) Reiter RJ. The pineal gland and melatonin in relation to aging: a summary of the theories of the data. *Experimental Gerontology* 1995; 30: 199-212.

(160) Touitou Y, Fevre-Montagne M, Nakache JP. Age and sex associated modification of plasma melatonin concentrations in man. Relationship to pathology, malignant or not, and autopsy findings. *Act Endocrinol* 1985; 108: 135-44.

(161) Almay BGL, Von Knorring L, Wetterberg L. Melatonin in serum and urine in patients with idiopathic pain syndromes. *Psychiatry Res* 1987; 22: 179-91.

(162) Pierpaoli W, Maestroni GJM. Melatonin: a principal neuroimmunoregulatory and anti-stress hormone: its anti-aging effects. *Immunology Lett* 1987; 16: 355-362.

(163) Poeggeler B, Reiter RJ, Tan Dx, Chen LD, Manchester LC. Melatonin, hydroxyl radical

Bibliografia

- mediated oxidative damage, and aging: a hypothesis. *J Pineal Res* 1993; 14: 151-168.
- (161) Mishima K, Okawa M, Takahshi K. Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia. *Act Psych Scan* 1994; 89: 1-7.
- (165) Sansoni P, Brianti V, Franceschi C. NK cell activity and T-lymphocyte prolipheration in helthy centenarians. *Ann NY Acad Sci* 1992; 663: 505-507.
- (166) Smythe GA, Lazarus L. Growth hormone. Response to melatonin in man. *Science* 1974; 134:1373-74.
- (167) Valcavi R, Zini M, Maestroni GJ, Conti A, Porticoli I. Melatonin stimulates growth hormone secretion through pathways other than growth hormone releasing hormone. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 193-99.
- (168) Guerrero JM, Reiter RJ. A Brief survery of pineal gland-immune system interrelationships. *Endocr Res* 1992; 18: 91-113.
- (169) Haus B, Lakanta DJ, Swoyer J, Sackett- Lundeen C. Chronobiology in hematology and immunology. *Am J Anat* 1983; 168: 467-517.
- (170) Van-Vollenhoven RF, Mc Guire JL. Estrogen, Progesterone and testosterone: can they be used to treat autoimmune diseases?. *Cleveland Clinic J Med* 1994; 61(4): 276-84.
- (171) Bennett HT, Cohen S. Stress and immunity in humans: a meta-analytic review. *Psychosomatic Med* 1993; 55: 364-79.
- (172) Maestroni GJM, Pierpaoli W. Pharmacologic control of the hormonally mediated immune response. En: Ader R (ed). *Psychoneurimmunology*. New York: Academic Press, 1981; pp 405-413.
- (173) Maestroni GJM, Conti A, Pierpaoli W. Pineal melatonin its fundamental immunoregulatory role in aging and cancer. *An NY Acad Sci* 1988; 521: 140-148.
- (174) Maestroni GJM, Conti A, Pierpaoli W. Role of the pineal gland in immunity.II. Circadian synthesis and release of melatonin modulates the antibody response and antagonizes the immunosuppressive effect of costicosterone. *J Neurimmunol* 1986; 13: 19-20.
- (175) Maestroni GJM. T-helper-2-lymphocytes as peripheral target of melatonin signaling. *J Pineal Res* 1995; 18: 84-89.
- (176) Reiter RJ, Menendez Pelaez A, Poeggeler B, Tan DX. The role of melatonin in the pathophysiology of oxygen radical damage. *Advances in Pineal Research*. Moller, Pevet (ed); vol8, pp278. London 1994.

Bibliografia

- (177) Morrey KM, McLachlan JA, Bokouche O. Activation of human monocytes by the hormone melatonin. *J Immunol* 1994; 153: 2671-80.
- (178) Cohen M, Chabner B, Lippman M. Role of pineal gland in aetiology and treatment of breast cancer. *Lancet* 1978: 814-816.
- (179) Blak DE, Hill DM. Effects of melatonin on cancer: studies on MCF-7 human breast cancer cells in culture. *J Neural Trnsm* 1986; 21: 443-49.
- (180) Cos S, Sanchez-Barceló EJ. Differences between pulsatile or continuous exposure to melatonin on MCF-7 breast cancer cell proliferation. *Cancer Lett* 1994; 85: 105-109.
- (181) Cos S, Blask DE, Hill SM. Effects of melatonin on the cell cycle kinetics and estrogen-rescue of MCF-7 human breast cancer cells in culture. *J Pineal Res* 1991; 10: 36.
- (182) Wilson T, Blask DE, Lemus Wilson AM. Melatonin augments the sensitivity of MCF-7 human breast cancer cells to tamoxifen in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75 (2): 669-70.
- (183) Lissoni P, Barni S, Tancini G, Fraschini F. Clinical study of melatonin in untreatable advanced patients tumori 1987; 73: 475-80.
- (184) Lissoni P, Barni S, Crispino S, Tancini G, Fraschini F. Endocrine and immune effects of melatonin therapy in metastatic cancer patients. *Tumori* 1987; 73: 475-80.
- (185) Lissoni P, Barni S, Brivio F, Maestroni GJ. A randomized study with subcutaneous low-dose interleukin 2 alone vs melatonin in advanced solid neoplasm other than renal cancer and melanoma. *Br J Cancer* 1994; 69: 196-99.
- (186) Kane MA, Johnson A, Robinson WA. Serum melatonin levels in melanoma patients after repeated oral administration. *Melanoma Res* 1994; 4: 59-65.
- (187) Watanabe K, Iwase K, Hara K. Heart rate variability during sleep and wakefulness in low-birthweight infants. *Biol Neonate* 1973; 22: 87-98.
- (188) Salzarulo P, Fagioli I, Ricour C. Long term continuously fed infants do not develop heart rate circadian rhythm. *Early Hum Dev* 1985; 12: 285-9.
- (189) Parati G, Pomodossi G, Casadei R, Gropelli A, Trazzi S, Di Rienzo M, Mancia G. Role of heart rate variability in the production of blood pressure variability in man. *J Hypertension* 1987; 5: 557-560.
- (190) Mancia G, Parati G, Albini F, Villani A. Circadian blood pressure variations and their impact of disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12(7): 11-7.

Bibliografía

- (191) Lombroso CT. Neonatal polygraphy in full-term and premature infants: A review of normal and abnormal findings. *J Clin Neurophysiol* 1985; 2: 105-55.
- (192) Portaluppi F, Motanari I. Consistency of circadian blood pressure pattern assessed by non-invasive monitoring and cosinor analysis in hospitalized hypertensive patients. *Acta Cardiologica* 1988; 43: 605-13.
- (193) Chen LG, Reiter RJ, Poeggeler B. In vivo and in vitro effects of circadian sarcolemma. *J Pineal Res* 1993; 14: 178-83.
- (194) Muller J, Stone P, Braunwald E. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *NE J Med* 1985; 313(21):1315-22.
- (195) Mori N, Aoyama H, Mori W. Effects of melatonin on genetic hypercholesterolemia in rats. *Atherosclerosis* 1988; 69: 269-72.
- (196) Aoyama H, Mori N, Mori W. Anti-hypercholesterolemic effect of melatonin in rats. *Jap Soc Pathology* 1989; 39:613-18.
- (197) Mori W, Aoyama H, Mori N. Melatonin protects rats from injurious effects of glucocorticoid dexamethasone. *Jap J Exp Med* 1984; 54 (6): 255-61.
- (198) Pierpaoli W, Dall'ara A, Regelson W. The pineal control of aging: the effects of melatonin and pineal grafting on the survival of older mice. *Ann NY Acad Sci* 1991; 291-313.
- (199) Muller-Wieland D, Behnke B, Krone W. Melatonin inhibits LDL receptor activity and cholesterol synthesis in freshly isolated human mononuclear leukocytes. *Biochem Biophys Res Com* 1994; 203(1):416-21.
- (200) Brugger P, Marktt W, Herold M. Impaired nocturnal secretion of melatonin in coronary heart disease. *Lancet* 1995; 345: 1408.
- (201) Nagtegaal E, Smits M, Swart W, van der Meer G, Kerknof G. Melatonin secretion and coronary heart disease. *Lancet* 1995; 346: 1299.
- (202) Holmes SW, Sudgen D. The effect of melatonin on pinealectomy induced hypertension in the rat. *Proceeding of the BPS* 1975Dec: 306.
- (203) Kawashima SW, Nagakura A, Spector S. Melatonin in serum and the pineal of spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertension Theor Pract* 1984; 6(8): 1517-28.
- (204) Birau N. Melatonin in human serum: progress in screening investigation and clinic (Institute of Preventive Endocrinology, Bremen). Alemania, 1980.

Bibliografía

- (205) Birau N, Petersen U, Gottschalk J. Hypotensive effect of melatonin in essential hypertension. *IRS Med Sci* 1981; 9: 906.
- (206) Blatt Cm, Rabinovitz SJ, Lown B. Central serotonergic agents aise the repetitive extrasystole threshold of the vulnerable period of the canine ventricular myocardium. *Circulation Res* 1979; 44(5): 723-30.
- (207) Koch P, Soussignan R, Montagner H. Nuevos datos sobre el ritmo sueño vigilia en niños de edades comprendidas entre 2 ½ y 4 1/2 años. *Acta Paediatr Scand* 1984; 1: 701-707.
- (208) Kellawady P. Sleep and epilepsy. *Epilepsia* 1985; 26(1): 701-707.
- (209) Tamarkin L, Baird CJ, Almeida OFX. Melatonin: a coordinating signal for mammalian reproduction?. *Science* 1979; 227: 714-720.
- (210) Deguchi T. Ontogenic and phylogenetic aspects of the circadian rhythm of the melatonin synthesis in the pineal gland. In N Birau, W Schbot (eds): *Melatonin: current status and perspectives*. *Adv Biosciences*, vol 29, pp 183-191. Pergamon Press, Oxford, 1981.
- (211) Lincoln GA, Eblin FLP, Almeida OFX. Generation of melatonin rhythms. In Evered D, Clark S (eds). *Photoperiodism, melatonin and the pineal*, pp 129-148. *Ciba Found Symp*, 117. Pitman, London, 1985.
- (212) Attanasio A, Borrelli P, Gupta D. Circadian rhythms in serum melatonin from infancy to adolescence. *Endocrinology* 1985; 61 (2): 388-390.
- (213) Gupta D. The pineal gland in relation to growth and development in children. *J Neural Transm* 1986; suppl 21: 217-232.
- (214) Reiter RJ. Normal patterns of melatonin levels in the pineal gland and body fluid of humans and experimental animals. *J Neural Transm* 1986; sippl 21: 35-54.
- (215) Pedley TA, Horton RW, Meldrum BS. Electrencephalographic and behavioral effects of a GABA agonist (Muscinol) on photosensitive epilepsy in the baboon, paio,paio. *Epilepsia* 1979; 20: 409-416.
- (216) Waldhauser F, Deietzel M,. Daily and anual rhythms in human melatonin secretion: Role in puberty control. *Ann NY Acad Sci* 1989; 205-214.
- (217) Wutrman RJ, Axelred J, Phillips L. Melatonin synthesis in the pineal gland: control by light. *Science* 1963: 142. 1071-1073.
- (218) Binkley SA. Circadian rithms of pineal function in rats. *Endocr Rev* 1983; 4: 255-270.

Bibliografía

- (219) Jimerson DC, et al. Urinary melatonin rhythm during sleep deprivation in depressed patients and normals. *Life Sci* 1977, 33: 1501-1508.
- (220) Lewis AJ, et al. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980; 210: 1267-69.
- (221) Wetterberg L, et al. Humans serum melatonin changes during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 185-88.
- (222) Arendt J et al. Long term studies on immunoreactive human melatonin. *Ann Clin Biochem* 1979; 16: 307-312.
- (223) Minors DS, Waterhouse JM. Averting jet lag again (letter). *Nature* 1988; 332: 23-4.
- (224) Wirtz-Justice A. Light and dark as a drug. *Prog Drug Res* 1987; 31: 383-425.
- (225) Aguila CM, Castillo JL, Acuña D. La glándula pineal en el niño II. Mecanismos de regulación y función neuroendocrina. *Fisiopatología tumoral. Bol Pediatr* 1989; 30: 191-203.
- (226) Weissbluth L, Weissbluth M. Sudden infant death syndrome: a genetically determined impaired maturation of the photoneuroendocrine system. A unifying hypothesis. *Theor Biol* 1994; 167: 13-25.
- (227) Struener WQ, Lynch HJ, Deng MH, Gleason RE, Wurtman RJ. Melatonin concentration in the sudden infant death syndrome. *Forensic Sci Int* 1990; 45: 171-180.
- (228) Arendt J. Melatonin: a new probe in psychiatric investigation?. *Br J Psychiat* 1989; 155: 585-590.
- (229) Fraser A, Brown R, Kocsis J, Caroff S, Amsterdam J, Winohur A, Sweeney J, Stokes P. Pattern of melatonin rhythms in depression. *J Neural Transm* 1986; suppl 21: 269-290.
- (230) Dietzel M. Circadian melatonin pattern in depression influence of bright light treatment. In RJ Reiter, F Fraschini (eds): *Adv Pineal Res*, 2; pp 231-240. Libbey, London, 1987.
- (231) Murakami M, Gree MA, Greer SE, Hjulstad S, Tanaka K. Effect of shortterm constant light or constant darkness on the nyctohemeral rhythm of type II iodothyronine 5'-deiodinase activity in rat anterior pituitary and pineal. *Life Sci* 1988; 42: 1875-79.
- (232) Mendlewicz J, Linkowski P, Branchey L, Weinberg U, Weitzman ED, Branchey M. Abnormal 24 hour pattern of melatonin secretion in depression. *Lancet* 1979; ii: 1362.
- (233) Wetterberg L. Melatonin and affective disorders. In Evered D, Clark S (eds): *Photoperiodism, melatonin and the pineal*, pp 253-265. Ciba Found Symp 117. Pitman, London,

Bibliografia

1985.

- [234] Wetteberg L, Beck-Friis J, Aperia B, Petterson U. Melatonin /cortisol ratio in depression. *Lancet* 1979; 2: 1361.
- [235] Cavallo A, Holt KG, Meyer WJ. Melatonin circadian rhythm in childhood depression. *J Am Acad of Child and Adolescent Psychiat* 1987; 26 (3): 359-99.
- [236] Beck-Friis J, Kjellman BF, Wetterberg L. Serum melatonin in relation to clinical variable in patients with major depressive disorder and hypothesis of a low melatonin syndrome. *Act Psychiat Scan* 1985; 71: 319-30.
- [237] Oxenkrug GF, McIntyre IM, McCauley RB. Single dose of tranylcypromine increases human plasma melatonin. *Biol Psychiat* 1986; 21: 1081-85.
- [238] Pang SF,. Abstracts of free communications. *J Neural Transm* 1986; suppl 21: 479-504.
- [239] Charzot G, Claustra B, Olivier M. Rapid antidepressant activity of desmethyl melatonin: correlation with urinary melatonin. *Biol Psych* 1985; 20:1026-30.
- [240] Souetre E, Salvati E, Darcourt G. 8-Methoxypsoralen increases the plasma melatonin levels in humans. *J Invest Dermatology* 1987; 89: 152-55.
- [241] Levitt AJ, Brown GM, Stern KB. Tryptophan treatment and melatonin response in a patient with seasonal affective disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11(1): 74-75.
- [242] Van Ree JM, De Wied D. Neuropeptides and affective disorders. In Lerer, S Gershon (eds). *New directions in affective disorders*, pp 49-53. Springer-Verlag, New York, 1989.
- [243] Sthal SM. Agonist-induced down-regulation of β_1 -adrenergic receptors: Possible biochemical rationale for novel antidepressants. In Lerer, S Gershon (eds). *New directions in affective disorders*, pp 25-28. Springer-Verlag, New York, 1989.
- [244] Frances H, Simon P, Lecrubier Y, Widolcher D. Behavioral pharmacology and clinical antidepressant effect of β -adrenergic agonist. In Lerer, S Gershon (eds). *New directions in affective disorders*, pp 29-32. Springer-Verlag, New York, 1989.
- [245] Sulser F, Sanders-Bush E. Serotonin/ norepinephrine / steroid receptor link in brain and the mode of action of antidepressants: update and new perspectives. In Lerer, S Gershon (eds). *New directions in affective disorders*, pp 85-89. Springer-Verlag, New York, 1989.
- [246] Halaris A. Circadian and ultradian rhythms of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in subtypes of depressive illness. In Lerer, S Gershon (eds). *New directions in affective disorders*, pp 231-235. Springer-Verlag, New York, 1989.

Bibliografia

- (247) Von Zerssen D, Dirlich G, Zulley J. Circadian rhythm disturbances in affective disorders: facts and fictions. In Lerer, S Gershon (eds). *New directions in affective disorders*, pp 243-250. Springer-Verlag, New York, 1989
- (248) Siever LJ, Coccaro EF, Silverman S, Greenwald S, Davis KL. Chronobiological dysregulation of the noradrenergic system in depression. In Lerer, S Gershon (eds). *New directions in affective disorders*, pp 236-238. Springer-Verlag, New York, 1989
- (249) Siever LJ, Coccaro EF, Friedman R, Rubinstein K, Davis KL. Noradrenergic and serotonergic dysfunction in the affective disorders. In Lerer, S Gershon (eds). *New directions in affective disorders*, pp 45-48. Springer-Verlag, New York, 1989
- (250) Steiger A, von Bardeleben U, Wiedeman K, Holsboer-Trachsler, Holsboer F. Neuroendocrine dysfunctions in affective disorders: effects of clinical changes. In Lerer, S Gershon (eds). *New directions in affective disorders*, pp 258-261. Springer-Verlag, New York, 1989
- (251) Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Rosenthal NE. Manic depressive patients may be supersensitive to light. *Lancet* 1981; 1: 183-84.
- (252) Youdim MBH. Regulation of functional cytoplasmic pool serotonin by MAO-A and MAO B: implications for antidepressant therapy. In Lerer, S Gershon (eds). *New directions in affective disorders*, pp 164-167. Springer-Verlag, New York, 1989
- (253) Racagni G, Rovescalli AC, Galimberti R, Riva M, Brunello N. Light and dark related changes in the serotonin uptake molecular complex in rat brain: Involvement in antidepressant action. In Lerer, S Gershon (eds). *New directions in affective disorders*, pp 93-96. Springer-Verlag, New York, 1989
- (254) Loyd KG, Pichat P, Sanger DJ. GABA B receptors and antidepressant drugs. In Lerer, S Gershon (eds). *New directions in affective disorders*, pp 100-103. Springer-Verlag, New York, 1989
- (255) Halberg F. Physiologic considerations underlying rhythmometry, with special reference to emotional illness. In De Ajuriaguerra (ed): *Symposium Bel-Air III: Cycles biologiques et Psychiatrie*. Masson & Cie 73-126. Paris, 1967.
- (256) Kripke DF. Therapeutic effects of bright light in depressed patients. *Ann NY Acad Sci* 1989; 270-282.
- (257) Kripke DF et al. Circadian rhythm disorders in maniac-depressives. *Biol Psychiatry* 1978; 13: 335-51.
- (258) Kripke DF, Wyborney VG. Lithium slows rat circadian activity rhythms. *Life Sci* 1980;

Bibliografia

26: 1319-21.

(259) Wehr TA, Wirz-Justice A. Circadian rhythms mechanisms in affective illness and in antidepressant drug action. *Pharmacopsychiat* 1982; 15: 31-39.

(260) Rosenthal NE et al. Antidepressant effects of light and seasonal affective disorder. Abstracts of Collegium Internationale Neuro Psychopharmacologicum. Florence, 1984.

(261) Rosenthal NE et al. Seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 72-80.

(262) Cavallo A. Melatonin and human puberty. Current perspectives. *J Pin Res* 1993; 15: 115-21.

(263) Bartness TJ, Powers JB, Hasting MH, Bittman EL, Goldman BD. The time infusion paradigm for melatonin delivery: What has it taught us about the melatonin signal, its reception, and the photoperiodic control of seasonal responses?. *J Pin Res* 1993; 15: 161-90.

(264) Silman R. Melatonin and the human gonadotrophin-releasing hormone pulse generator. *J Endocrinol* 1991; 128: 7-11.

(265) Puig-Domingo M, Webb SM, Serrano J, Peinado MA, Corcoy R, Rusalleda J, Reiter RJ, de Leiva A. Brief report: melatonin-related hypogonadotropic hypogonadism. *N Eng J Med* 1992; 327: 1377-1379.

(266) Argente J. Fundamentos biológicos de la pubertad. *An Esp Ped* 1990; 32(5): 379-388.

(267) Sizonenko PC, Aubert ML. Neuroendocrine changes characteristic of sexual maturation. *J Neural Transm* 1986; 21(Suppl):159-182.

(268) Cavallo A, Richards GE, Smith ER. Relation between nocturnal profile and hormonal markers of puberty in humans. *Horm Res* 1992; 37: 185-89.

(269) Cavallo A. The pineal gland in humans beings: Relevance to pediatrics. *J Pediatr* 1993; 123: 843-51.

(270) Cavallo A. Plasma melatonin rhythm in normal puberty: interactions of age and pubertal stages. *J Neuroendocrinology* 1992; 55: 372-79.

(271) Silman RE, Leone RM, Hooper RJL: Melatonin, the pineal gland and human puberty. *Nature* 1979; 282: 301-03.

(272) Waldhauser F, Frisch H, Waldhauser M, Weiszenbacher G, Zeitlhuber V, Wurtmann RJ. Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet*, 1984; 1:362-365.

Bibliografía

- (273) Waldhauser F, Weiszenbacher G, Atazer E, Gisinger B, Waldhauser M, Schemper M, Frisch H. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 648.
- (274) Waldhauser F, Steger H. Changes in melatonin secretion with age and pubescence. *J Neural Transm*, 1986; Suppl 21: 183-198.
- (275) Plant TM, Zorub DS. Pinealectomy in agonadal infantile male rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) does not interrupt initiation of the prepuberal hiatus in gonadotropin secretion. *Endocrinology* 1986; 118 (1): 227-32.
- (276) Laughlin GA, Loucks AB, Yen SSC. Marked argumentation of nocturnal melatonin secretion in amenorrhic athletes, but not in cycling athletes: unaltered by opioidergic or dopaminergic blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 76 (6): 1321-26.
- (277) Sack RL, Lewy AJ, Singer CM. Human melatonin production decreases with age. *J Pineal Res* 1986; 3: 379-88.
- (278) Fernández B, Malde JL, Acuña D. Relationship between adenohipophyseal and steroid hormones and variations in serum and urinary melatonin levels during the ovarian cycle, perimenopause and menopause in healthy women. *Steroid Biochemistry* 1990; 35 (2): 257-62.
- (279) Vriend J. Evidence for pineal gland modulation of the neuroendocrinethyroid axis. *Neuroendocrinology* 1983; 36: 68-78.
- (280) Vriend J. The pineal and melatonin in the regulation of pituitary-thyroid axis. *Life Sci* 1981; 29: 1929-36.
- (281) Lewinski A, Webb S, Reiter RJ. Pineal inhibition of thyroid growth: its involvement in a possible negative feedback interaction between both glands. In Reiter RJ (ed): *Pineal Res Rev*, pp 69-94. Alan R Liss, New York, 1987.
- (282) Guerrero JM, Puig Domingo M, Reiter RJ. Thyroxine 5'-deiodinase activity in pineal gland and frontal cortex: Nighttime increase and the effect of either continuous light exposure or superior cervical ganglionectomy. *Endocrinology* 1988; 122(1): 236-241.
- (283) Murakami M, Greer MA, Hjustad S, Greer SE, Tanaka K. The role of the superior cervical ganglia in the nocturnal rise of pineal type-II thyroxine 5'-deiodinase activity. *Brain Res* 1988; 438: 366-368.
- (284) Soszynski P, Zgliczynski S, Pucilowska J. The circadian rhythm of melatonin in hypothyroidism and hyperthyroidism. *Acta Endocrinol* 1988; 119: 240-255.
- (285) Vriend J, Vasserman RA. Effects of afternoon of melatonin in hypothyroid male syrian

Bibliografía

- hamster. *Neuroendocrinology* 1986; 42: 498-503.
- (286) Argente J, Pozo J, Barrios V. Neuroregulación de la hormona de crecimiento. *An Esp Ped* 1992; 36 (Suppl50):19-33.
- (287) Gupta D. The pineal gland in relation to growth and development in children. *J Neural Transm* 1986; 21: 217-232.
- (288) Smythe GA, LazarusL. Growth hormone regulation by melatonin and serotonin. *Nature* 1973; 244:230-231.
- (289) Smythe GA, LazarusL. Suppression of human growth hormone secretion by melatonin and cyproheptadine. *J Clin Invest* 1974; 54: 116-21.
- (290) Valcavi R, Dieguez C, Azzarito C, Edwards CA, Dotti C, Page MD, Scanlon MF. Effect or oral administration of melatonin on GH responses to GRF 1-44 in normal subjects. *Clin Endocrinol* 1987; 26: 453-58.
- (291) Lissoni P, Resentini M, Mauri R, De Medici C, Morabito F, Esposti D, Dibella L, Esposti G, Rossi D, Paarraucini L, Legname G, Frascini F. Effect of an acute injection of melatonin on the basal secretion of hypophyseal hormones in prepubertal and pubertal healthy subjects. *Acta Endocr* 1986; 11: 305-311.
- (292) Fernández García JM. Análisis de las interrelaciones hormonales entre epífisis e hipófisis tras un test de estímulo con clonidina. Tesis doctoral. Universidad de Granada, 1994.
- (293) Grasby PM, Cohen PJ. The effect of clonidine and bright light on plasma melatonin. *Hum Psychopharmacolo* 1988; 3: 43-46.
- (294) Palazidou E, Papadopoulos A, Sitsen A, Checkley S. An α -2 adrenoceptor antagonist, Org 3770, enhances nocturnal melatonin secretion in man. *Psychopharmacology* 1989; 97: 115-117.
- (295) Garcia-Patterson A, Schwarzstein D, Puig-DomingoM, Webb SM. Controversias sobre la modulación pineal del crecimiento y desarrollo. *Endocrinología* 1994; 41(1): 15-18.
- (296) Dieguez C, Page MD, Scanlon MF. Growth hormone neuroregulation and its alterations in diseases states. *Clin Endocrinol* 1988; 28: 109-143.
- (297) Cowen PJ, Fraser S, Sammons R, Green AR. Atenolol reduces plasma melatonin concentration in man. *Br J Clin Pharmac* 1983; 15: 579-580.
- (298) Anton-Tay. Pineal -Brain relationships. En: the pineal gland. Wolstenhokme GEN, Knight J (ed); Churchill Londres; pp 213-227, 1971.

Bibliografía

- (299) Brueske V, Allen J, Kopic T, Meissner W, Lee R, Vaughan G, Weinberg V. Melatonin inhibition of seizure activity in man. American EEG Society. Boston, 1980.
- (300) Mendelson WB, Gillin JC, Dawson SD, Lewy AJ, Wyatt RJ. Effects of melatonin and propranolol on sleep of the rat. *Brain Res* 1980; 201: 240-44.
- (301) Satake N. Melatonin mediation in sedative effect of serotonin in goldfish. *Physiol Behav* 1979; 22: 817-819.
- (302) Brown GM. Melatonin in psychiatric and sleep disorders. Therapeutic implications. *CNS Drug* 1995; 5(3): 209-226.
- (303) Cotzias GC, Papavasiliou PS, Ginos J, Steck A, Duby S. Metabolic modification of Parkinson's disease and chronic manganese poisoning. En: *Annual Review of Medicine*. Degraff AC, Creger WP (ed). Palo Alto, California; 1971; 22: 305-326.
- (304) Reiter RJ, Poeggeler B, Tan D, Chen L, Manchester LC, Guerrero JM. Antioxidant capacity of melatonin: A novel action not requiring a receptor. *Neuroendocrinol Lett* 1993; 15: 103-116.
- (305) Petterborg LJ, Thalen BE, Kjellman BF, Wetterberg L. Effect of melatonin replacement on serum hormone rhythms in a patient lacking endogenous melatonin. *Brain Res Bull* 1991; 27: 181-185.
- (306) Reiter RJ, Sorrentino S, Hoffman RA. Muscular spasms and death in thyroparathyroidectomized rats subjected to pinealectomy. *Life Sci* 1972; 11: 123-33.
- (307) Reiter RJ, Morgan WW. Attempts to characterize the convulsive response of parathyroidectomized rats to pineal gland removal. *Physiol Behav* 1972; 9: 203-208.
- (308) Albertson TE, Petterson SL, Stark LG, Lakin ML. The anticonvulsant properties of melatonin on kindler seizures in rats. *Neuropharmacol* 1981, 11: 123-33.
- (309) Anton-Tay F. Melatonin effects on brain function. *Adv Biochem Psychopharm* 1974; 11: 315-24.
- (310) Sánchez Forte M, Robles Vizcaíno C, Molina Carballo A, Moreno Madrid F, Acuña Castroviejo D, Muñoz Hoyos A. Efecto anticonvulsivante de la melatonina en una niña con epilepsia mioclónica progresiva. XXXIII Reunión anual de la Liga Española contra la Epilepsia. San Sebastián, 3-4 Noviembre, 1995.
- (311) Lerner AB, Case JD. Melatonin. *Federation Proceeding* 1960; 19(2): 590- 592.
- (312) Vaughan GM. Melatonin in human. *Pin Res Rev* 1984; 2: 141-201.

Bibliografía

- (313) Wolrath L, Semm P, Gammel G. Sleep induction by intranasal application of melatonin. In N Birau, W Schloot (eds): Melatonin: Current status and perspectives. Adv Biosciences, vol 29, pp 327-329. Pergamon Press, Oxford, 1981.
- (314) Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Mejoría de la calidad de sueño en ancianos por el tratamiento con melatonina de liberación controlada. *Lancet (ed esp)* 1996; 28 (1): 26-29.
- (315) Nordlund JJ, Lerner AB. The effects of oral melatonin on skin color and the release of pituitary hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 45 (4): 768-74.
- (316) Terzolo M, Pioversan A, Angeli A. Effects of long-term, low dose, time-specified melatonin administration on endocrine and cardiovascular variables in adult men. *J Pin Res* 1990; 9: 113-24.
- (317) Wright J, Aldhous M, Franey C, English J, Arendt J. The effects of exogenous melatonin on endocrine function in man. *Clin Endocrinol* 1986; 24: 375-82.
- (318) Lissoni P, Barni S, Tancini G, Ardizzoia A, Rovelli F, Cazzaniga M, Brivio F, Piperno A, Aldeghi R, Fossati D, Characiejus D, Kothari L, Conti A, Maestroni GJM. Immunotherapy with subcutaneous low-dose interleukin-2 and the pineal indole melatonin as a new effective therapy in advanced cancers of the digestive tract. *Br J Cancer* 1993; 67: 1404-1407.
- (319) Lissoni P, Barni S, Tancini G, Mainini E, Piglia F, Maestroni GJM, Lewinski A. Immunoendocrine therapy with low dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin of locally advanced or metastatic endocrine tumors. *Oncology* 1995; 52: 163-166.
- (320) Dubocovich ML. Pharmacology and function of melatonin receptors. *FASEB J* 1988; 2: 2765-2773.
- (321) Morgan PJ, Williams LM. Central melatonin receptors: implications for a mode action. *Experientia* 1989; 45: 955-965.
- (322) Reppert SM, Weaver DR, Rivkees SA, Stopa EG. Putative melatonin receptor in a human biological clock. *Science* 1988; 242: 78-81.
- (323) Reppert SM, Weaver DR, Ebisawa T. Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. *Neuron* 1994; 13: 1177-1185.
- (324) Benítez-King G, Huerto-Delgado L, Anton-Tay F. Binding of 3H-melatonin to calmodulin. *Life Sci* 1993; 53: 201-207.
- (325) Marangos PJ, Patel J, Hirata F, Sondhein D, Paul SM, Skolnick P, Goodwin FK. Inhibition of diazepam binding by tryptophan derivatives including melatonin and its brain metabolite N-

Bibliografía

acetyl-methoxy kynureamine. *Life Sci* 1981; 29: 259-267.

(326) Reiter RJ. Free radicals, melatonin, and cellular antioxidative defense mechanism. En Gupta D, Wollmann HA, Fedor-Freberg PG (eds). *Pathophysiology of Immune-Neuroendocrine Communication Circuit*, pp 135-160. Stuttgart: Mattes Verlag 1994.

(327) Hardeland R, Balzer I, Poeggeler B, Fuhrberg B, Uria H, Behrmann G, Wolf R, Meyer TJ. Melatonin -A phylogenetically old molecule : mediation of photoperiodic signals in a unicell and the primary function of free-radical scavenging. En: *Melatonin: Mechanism of action and therapeutic implications*. Curso Internacional. Universidad de Oviedo. Diciembre de 1994.

(328) Acuña Castrovieho D, Reiter RJ, Menéndez Pelaez A, Pablos MI, Burgos A. Characterization of high-affinity melatonin binding sites in purified cell nuclei of rat liver. *J Pineal Res* 1994; 16: 100-113.

(329) Menéndez Pelaez A, Reiter RJ. Distribution of melatonin in mammalian tissues. The relative importance of nuclear versus cytosolic receptors. *J Pineal Res* 1993; 15: 59-69.

(330) Rivest RW, Lynch HJ, Rosheim PM. Effect of light intensity on regulation of melatonin secretion and drinking behavior in the albino rat. In N. Birau, W Schloot (eds): *Melatonin: Current status and perspectives*, pp 119-121. Pergamon Press, New York, 1981.

(331) Lynch HJ, Deng MH. Pineal responses to stress. *J Neural Transm*, 1986; 21: 461-474.

(332) Zhdanova IV, Wutman RJ, Lynch HJ, Ives JR, Dollins AB, Morabito C, Matheson JK, Schomer DL. Sleep inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 552-8.

(333) Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Normas uniformes para los originales enviados a las revistas biomédicas. *Med Clin* 1985; 84: 184-188.

(334) Conde López V, Cuesta Zorita MJ, Sigüenza AF. Aspectos mitológicos e históricos de la glándula pineal y su relación con trastornos mentales. *An Psiquiatría* 1989; 5 (3): 117-122.

(335) Descartes R. *Las pasiones del alma* (Trad: Francisco Fernández Buey). Ed Península. Barcelona 1972.

(336) Cardinali DP. Glándula Pineal. En : *Neuroendocrinología. Aspectos básicos y clínicos*. Ed: O. Schiaffini. Salvat Ediciones. Barcelona 1985; pp: 305-328.

(337) Conde V, Cuesta M, Sigüenza A. Contribución preliminar al estudio diferencial de la secreción nocturna de melatonina y cortisol en pacientes psiquiátricos, depresivos y controles normales. *Actas Luso-Esp. Neurol Psiquiatr* 1987; 15 (1): 9-19.

Bibliografía

- [338] Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HL, Deng MH. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 1824-1828.
- [339] Kennaway DJ, Hugel HM. Melatonin, melatonin metabolites and suprachiasmatic nucleus. *Adv Pineal Res* 1991; 6: 169-178.
- [340] Hirata F, Hayaishi O, Tokuyama T, Senoh S. In vitro and in vivo formation of two new metabolites of melatonin. *J Biol Chem* 1974; 249: 1311-1313.
- [341] Iwasahi Y, Yato Y, Ohgo S, Abe H, Imura H, Hirata F, Senoh S, Tokuyama T, Hayaishi O. Effects of indoleamines and their newly identified metabolites on prolactin release in rats. *Endocrinology* 1978; 103: 254-258.
- [342] Kelly RW, Amato F, Seamark RF. N-acetyl-methoxy-kynureamine, a brain metabolite of melatonin is a potent inhibitor of prostaglandin biosynthesis. *Biochem Biophys Res Comm* 1984; 121: 372-379.
- [343] Weaver DR, Provencio I, Carlson IL, Reppert SM. Melatonin receptors and signal transduction in photorefractory siberian hamsters. *Endocrinology* 1991; 128: 1086-1058.
- [344] Calvo JR, Gil M, Mauriño SG, Rafii-RI-Isidri M, Pozo D, Guerrero JM. Receptores de melatonina en células inmunocompetentes. Curso Internacional. Departamento de morfología y biología molecular. Melatonina: Mecanismos de acción e implicaciones terapéuticas. Oviedo, 15-16 Diciembre de 1994.
- [345] Guerrero JM, Pozo D, Reiter RJ, Andrade J, Calvo JR. Regulación de la producción de óxido nítrico por melatonina en el sistema nervioso central. Curso Internacional. Departamento de morfología y biología molecular. Melatonina: Mecanismos de acción e implicaciones terapéuticas. Oviedo, 15-16 Diciembre de 1994.
- [346] Acuña Castroviejo D. La melatonina y los mecanismos de inhibición del SNC. Curso Internacional. Departamento de morfología y biología molecular. Melatonina: Mecanismos de acción e implicaciones terapéuticas. Oviedo, 15-16 Diciembre de 1994.
- [347] Rohers T, Zorick F, Sicckesteel J. Age related sleep-wake disorders at a sleep disorder center. *J Am Geriatr Soc* 1983; 31: 364-369.
- [348] Sharma M, Palacios Bois J, Schwartz G. Circadian rhythms of melatonin and cortisol aging. *Biol Psychiatry* 1989; 25: 364-369.
- [349] Dawson D, Encel N. Melatonin and sleep in humans. *J Pineal Res* 1993; 15: 1-12.
- [350] Haimov I, Laudon M, Zisapel M. Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people.

Bibliografia

BMJ 1994; 309:169.

(351) McIntyre IM, Norman TR, Burrows GD, Armstrong SM. Alterations to plasma melatonin and cortisol after evening alprazolam administration in humans. *Chronobiol Int* 1993; 10: 205-213.

(352) Arendt J, Bojkowski C, Franey C, Wright J, Marks V. Immunoassay of 6-hydroxymelatonin sulphate in human plasma and urine: abolition of the urinary 24hr rhythm with atenolol. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 1166-1173.

(353) Oaknin-Bendahan S, Anis Y, Nir I, Zisapel N. Effect of melatonin and testosterone administration on iodo-melatonin binding sites in the aged rat brain. *Neuroendocrinology* 1992; 11: 119-128.

(354) Arendt JM, Aldhous J, English V, Marks. The effects of jet-lag and their alleviation by melatonin. *Ergonomics* 30: 1379-1393.

(355) Dudek FE, Wuarin JP, Tasker JG, Kim YI, Peacock WJ. Neurophysiology of neocortical slices resected from children undergoing surgical treatment for epilepsy. *J Neurosci Met* 1995; 59: 49-58.

(356) Serguienko N, González-Quevedo A, González Perez N, Simon Cantón L. Excreción de 5-hidroxi-triptamina y 5-hidroxiindoles totales en la epilepsia. *Rev Neurol* 1977; 22: 167-173.

(357) Reiter RJ, Morgan W. Attempts to characterize the convulsive response of parathyroidectomized rats to pineal gland removal. *Physiol Behav* 1972; 9 (2):203-208.

(358) Fariello RG, Bubenik GA, Brown GM, Grota LJ. Epileptogenic action of intraventricularly injected anti-melatonin antibody. *Neurology* 1977; 27: 567-570.

(359) Philo R, Reiter RJ. Characterization of pinealectomy induced convulsions in the mongolian gerbil. *Epilepsia* 1978; 19: 485-492.

(360) Rudden PK, Philo SR, Sysmms SK, Antiepileptic effects of melatonin in the pinealectomized mongolian gerbil. *Epilepsia* 1980; 21: 149-154.

(361) Ehlers CL, Killan EK. The effect of constant light on EEG and seizures activity antiepileptic on baboon. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1982; 54: 187-193.

(362) Albertson TE, Peterson SL, Stark LG, Lakin ML, Winters WD. The anticonvulsant properties of melatonin on kindled seizures in rats. *Neuropharmacology* 1981; 20: 61-66.

(363) Mikol F, Monge Strauus MF. Horaires des crisis et repartition nictameral des activités EEG paroxystiques: étude chez 197 épileptiques. *Rev Neurol* 1984; 143(5): 451-456.

Bibliografía

- (364) Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. *Vie Med* 1978; 8: 543-8.
- (365) Niles LP, Pickering DS, Arciszewski MA. Effects of chronic melatonin administration on GABA and diazepam binding in rat brain. *J Neural Transm* 1987; 70: 117-124.
- (366) Morton DJ. Effect on in vivo anticonvulsant drugs on pineal gland indole metabolism in organ culture. *Biochem Pharmac* 1986; 35(6): 1049-1050.
- (367) Champney TH, Sánchez Forte M, Muñoz Hoyos A, Molina Carballo A, Moreno Madrid F, Acuña Castroviejo D. Anticonvulsants effects of melatonin in humans: two cases studies. Society for Neuroscience, 25th Annual Meeting (Abstr). San Diego 1995; 1964
- (368) Staley KJ, Soldo BL, Proctor WR. Ionic mechanisms of neuronal excitation by inhibitory GABA_A receptors. *Science* 1995; 269: 977-81.
- (369) Reiter RJ. Functional pleiotropy of the neurohormone melatonin: antioxidant protection and neuroendocrine regulation. *Frontiers Neuroendocrinol* 1995; 16: 383-415.
- (370) Lapin V, Ebels I. The role of pineal gland in neuroendocrine control mechanism of neoplastic growth. *J Neuro Transm* 1981; 50: 275-282.
- (371) Cagnoni ML, Lombardi A, Matucci Cerini M, Dedola GL, Pignone A. Melatonin for treatment of chronic refractory sarcoidosis. (Letter). *Lancet* 1995; 346(4): 1229-1230.
- (372) O'Brien IAD, Lewin IG, O'Hare JP, Arendt J, Corral RJM. Abnormal circadian rhythm of melatonin in diabetic autonomic neuropathy. *Clin Endocrinol* 1986; 24: 359-364.
- (373) Sridar GR, Madhu K. Prevalence of sleep disturbances in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pr* 1994; 23(3): 183-186.
- (374) Wolff SP. Diabetes mellitus and free radicals. *Br Med Bulletin* 1993; 49(3): 642-52.
- (375) Pierrefiche G, Topall G, Courboin G, Henriot I, Laborit H. Antioxidant activity of melatonin mice. *Res Com Chem Pathol Pharmacol* 1993; 80(2): 211-23.
- (376) Champney TH, Brainard GC, Reiter RJ. Experimentally-induced diabetes reduced nocturnal pineal melatonin content in syrian hamster. *Comp Biochem Physiol* 1983; 76(1): 199-201.
- (377) Rodríguez V, Mellado C, Blázquez E. Effects of pinealectomy on liver insulin and glucagon receptor concentrations in the rat. *J Pineal Res* 1989; 6: 77-88.
- (378) Franciosi RA. A hypothesis: dudden infant death syndrome is a disorder of entrainment. *Medical Hypotheses* 1987; 22: 443-446.



4.5
LINES/mm

5.0
LINES/mm

5.6
LINES/mm

6.3
LINES/mm

7.1
LINES/mm

8.0
LINES/mm

9.0
LINES/mm

10
LINES/mm



MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS
STANDARD REFERENCE MATERIAL 1010a
(ANSI and ISO TEST CHART No. 2)

Bibliografía

- (364) Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. *Vie Med* 1978; 8: 543-8.
- (365) Niles LP, Pickering DS, Arciszewski MA. Effects of chronic melatonin administration on GABA and diazepam binding in rat brain. *J Neural Transm* 1987; 70: 117-124.
- (366) Morton DJ. Effect on in vivo anticonvulsivant drugs on pineal gland indole metabolism in organ culture. *Biochem Pharmac* 1986; 35(6): 1049-1050.
- (367) Champney TH, Sánchez Forte M, Muñoz Hoyos A, Molina Carballo A, Moreno Madrid F, Acuña Castroviejo D. Anticonvulsivants effects of melatonin in humans: two cases studies. Society for Neuroscience, 25th Annual Meeting (Abstr). San Diego 1995; 1964
- (368) Staley KJ, Soldo BL, Proctor WR. Ionic mechanisms of neuronal excitation by inhibitory GABA_A receptors. *Science* 1995; 269: 977-81.
- (369) Reiter RJ. Functional pleiotropy of the neurohormone melatonin: antioxidant protection and neuroendocrine regulation. *Frontiers Neuroendocrinol* 1995; 16: 383-415.
- (370) Lapin V, Ebels I. The role of pineal gland in neuroendocrine control mechanism of neoplastic growth. *J Neuro Transm* 1981; 50: 275-282.
- (371) Cagnoni ML, Lombardi A, Matucci Cerini M, Dedola GL, Pignone A. Melatonin for treatment of chronic refractory sarcoidosis. (Letter). *Lancet* 1995; 346(4): 1229-1230.
- (372) O'Brien IAD, Lewin IG, O'Hare JP, Arendt J, Corral RJM. Abnormal circadian rhythm of melatonin in diabetic autonomic neuropathy. *Clin Endocrinol* 1986; 24: 359-364.
- (373) Sridar GR, Madhu K. Prevalence of sleep disturbances in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pr* 1994; 23(3): 183-186.
- (374) Wolff SP. Diabetes mellitus and free radicals. *Br Med Bulletin* 1993; 49(3): 642-52.
- (375) Pierrefiche G, Topall G, Courboin G, Henriot I, Laborit H. Antioxidant activity of melatonin mice. *Res Com Chem Pathol Pharmacol* 1993; 80(2): 211-23.
- (376) Champney TH, Brainard GC, Reiter RJ. Experimentally-induced diabetes reduced nocturnal pineal melatonin content in syrian hamster. *Comp Biochem Physiol* 1983; 76(1): 199-201.
- (377) Rodriguez V, Mellado C, Blázquez E. Effects of pinealectomy on liver insulin and glucagon receptor concentrations in the rat. *J Pineal Res* 1989; 6: 77-88.
- (378) Franciosi RA. A hypothesis: dudden infant death syndrome is a disorder of entrainment. *Medical Hypotheses* 1987; 22: 443-446.

Bibliografia

- (379) Sparks DL, Hunsaker JC. The pineal gland in sudden infant death syndrome: preliminary observations. *J Pineal Res* 1988; 5: 111-118.
- (380) Wurtman RJ, Lynch HJ, Sturner WQ. Melatonin in humans: possible involvement in SIDS, and use in contraceptives. *Ad Pineal Res* 1991; 5: 319-26.
- (381) Sparks LD, Hunsaker JC. Increase ALZ-50-reactive neurons in the brain of SIDS infants: an indicator of greater neuronal death?. *J Child Neurol* 1991; 6: 123-27.
- (382) Birau N. Melatonin in human serum: progress in screening investigation and clinic. In N Birau, W School (eds): *Melatonin: current and status perspectives*, pp 297-326. *Adv Biosciences* vol 29. Pergamon Press, Oxford 1981.
- (383) Schwarz W, Birau N, Hornstein OP, Heubeck B, Schonberger A, Meyer C, Gottschalk J. Alterations of melatonin secretion in atopis eczema. *Acta Derm Venerol* 1988; 68: 224-29.
- (384) Molina A, Giron F, Muñoz A, Rodríguez T, Acuña D. Effects of immunotherapy on melatonin β -endorphines in ollive-pollen-sensitive patients. 1st Locarno International Meeting on Neuroendocrinology. The pineal gland in relation with the inmune system and cancer. Locarno 1993. Personal communication.
- (385) Brismar K, Werner S, Wetterberg L. Melatonina and corticosteroid response to metyrapone in patients with pituitary disease. In RJ Reiter (ed): *The oineal and its hormones*, pp 283-292. New York, 1982.
- (386) Lang U, Theintz G, Rivest RW, Sizonenko PC. Nocturnal urinary melatonin excretion and plasma cortisol levels in children and adolescents after a single oral dose of dexametasone. *Clin Endocrinol* 1986; 25: 165-172.
- (387) Ferrari E, Fraschini F, Brambilia F. Hormonal circadian rhytms in eating disorders. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 1007-1020.
- (388) Danforth DN, Tamarkin L, Lippman ME. Melatonin increases estrogenon receptor binding activity of human breast cancer cells. *Nature* 1983; 305: 323-325.
- (389) Kavaliers M, Hirst M, Teskey GC. Ageing, opiod nalagesia and the pineal gland. *Life Sci* 32: 2279-2287.

Bibliografia

- (379) Sparks DL, Hunsaker JC. The pineal gland in sudden infant death syndrome: preliminary observations. *J Pineal Res* 1988; 5: 111-118.
- (380) Wurtman RJ, Lynch HJ, Sturmer WQ. Melatonin in humans: possible involvement in SIDS, and use in contraceptives. *Ad Pineal Res* 1991; 5: 319-26.
- (381) Sparks LD, Hunsaker JC. Increase ALZ-50-reactive neurons in the brain of SIDS infants: an indicator of greater neuronal death?. *J Child Neurol* 1991; 6: 123-27.
- (382) Birau N. Melatonin in human serum: progress in screening investigation and clinic. In N Birau, W School (eds): *Melatonin: current and status perspectives*, pp 297-326. *Adv Biosciences* vol 29. Pergamon Press, Oxford 1981.
- (383) Schwarz W, Birau N, Hornstein OP, Heubeck B, Schonberger A, Meyer C, Gottschalk J. Alterations of melatonin secretion in atopis eczema. *Acta Derm Venerol* 1988; 68: 224-29.
- (384) Molina A, Giron F, Muñoz A, Rodríguez T, Acuña D. Effects of immunotherapy on melatonin β -endorphines in ollive-pollen-sensitive patients. 1st Locarno International Meeting on Neuroendocrinology. The pineal gland in relation with the inmune system and cancer. Locarno 1993. Personal communication.
- (385) Brismar K, Werner S, Wetterberg L. Melatonina and corticosteroid response to metyrapone in patients with pituitary disease. In RJ Reiter (ed): *The oineal and its hormones*, pp 283-292. New York, 1982.
- (386) Lang U, Theintz G, Rivest RW, Sizonenko PC. Nocturnal urinary melatonin excretion and plasma cortisol levels in children and adolescents after a single oral dose of dexametasone. *Clin Endocrinol* 1986; 25: 165-172.
- (387) Ferrari E, Fraschini F, Brambilia F. Hormonal circadian rhytms in eating disorders. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 1007-1020.
- (388) Danforth DN, Tamarkin L, Lippman ME. Melatonin increases estrogenon receptor binding activity of human breast cancer cells. *Nature* 1983; 305: 323-325.
- (389) Kavaliers M, Hirst M, Teskey GC. Ageing, opioid nalagesia and the pineal gland. *Life Sci* 32: 2279-2287.