

- b 17292207
- o 11163987

21561089 STD
UNIV 15

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Depositado en

de la

de esta Universidad desde el día

hasta el

Queda registrada esta Tesis Doctoral
folio 069 número 286 del

pendiente.

20-1-05

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

El Jefe del Departamento de



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA MÉDICA Y BIOLOGÍA
MOLECULAR

EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE MELATONINA EN VOLUNTARIOS
SANOS MAYORES DE 65 AÑOS

Tesis Doctoral presentada por D^a Cristina Garzón Rodríguez para optar al grado de
Doctora en Medicina

La autora:



Fdo: Cristina Garzón Rodríguez

V^o B^o Directores de Tesis:



Fdo: Juan Miguel Guerrero Montávez



Fdo: Oscar Aramburu Bodas

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no puede concebirse como el fruto del esfuerzo de una sola persona. Han sido muchos los que me han acompañado en esta “aventura” y a todos y cada uno de ellos quisiera expresar mi agradecimiento.

Me gustaría hacer una mención especial para:

Mi padre, sin su ejemplo nunca hubiera conocido el verdadero sentido de “curar y cuidar” a los pacientes.

Miguel, por su ánimo inagotable, horas de desvelo y altas dosis de “comprensión” en momentos de dificultad.

Tomás, por animarme a seguir cuando todo parecía oponerse.

Juan Miguel y Oscar, por dirigir este proyecto a pesar de la distancia haciendo fácil lo difícil.

El personal de Bioquímica, por su paciencia en enseñarme el “mundo” de las centrífugas y tubos de ensayo.

Lidia y Diego por sus habilidades de extracción y toma de muestras en cada uno de los momentos de evaluación.

Los voluntarios, ellos son los verdaderos protagonistas de este trabajo.

Índice

ÍNDICE

1. MELATONINA	1
1.1. GLÁNDULA PINEAL	1
1.1.1. HISTORIA	1
1.1.2. ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA	2
1.2. FISIOLOGÍA DE LA MELATONINA	4
1.2.1. SÍNTESIS	4
1.2.2. REGULACIÓN	5
1.2.3. MECANISMO DE ACCIÓN	11
1.2.4. MELATONINA EN FLUIDOS BIOLÓGICOS	12
1.2.5. MELATONINA EN HUMANOS	13
1.3. ACCIONES	13
1.3.1. SUEÑO	14
1.3.2. RITMO CIRCADIANO	16
1.3.3. MADURACIÓN SEXUAL Y REPRODUCCIÓN	17
1.3.4. OTRAS HORMONAS	18
1.3.5. ANTIENVEJECIMIENTO	19
1.3.6. INMUNOMODULACIÓN	20
1.3.7. ANTIOXIDANTE	22
1.3.8. ANTITUMORAL	24
1.4. POTENCIAL TERAPÉUTICO	25
1.4.1. JET LAG	25
1.4.2. SUEÑO	25
1.4.3. TRABAJOS NOCTURNOS	27
1.4.4. CEGUERA	27
1.4.5. CÁNCER	28
1.4.6. DOLOR	29
1.4.7. APARATO DIGESTIVO	29
1.4.8. HIPERTENSIÓN ARTERIAL	29
1.4.9. DIABETES MELLITUS	30
1.4.10. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	30
1.4.11. DELIRIUM	32
1.4.12. TEJIDO PROSTÁTICO	33
1.4.13. CRISIS CONVULSIVAS	33
1.4.14. TRASTORNOS AFECTIVOS	34
1.5. EFECTOS ADVERSOS	35
1.6. SITUACIÓN LEGAL	36

2.	ENVEJECIMIENTO	38
2.1.	DEMOGRAFÍA	38
2.2.	PECULIARIDADES DEL PROCESO DE ENFERMAR DEL ANCIANO	39
2.3.	NECESIDAD DE UNA ATENCIÓN ESPECIALIZADA	40
3.	PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO	43
3.1.	JUSTIFICACIÓN	43
3.2.	OBJETIVOS DEL ESTUDIO	44
3.3.	MATERIAL Y MÉTODOS	44
3.3.1.	DISEÑO Y DESARROLLO DEL ESTUDIO	44
3.3.2.	POBLACIÓN ESTUDIADA	45
3.3.3.	INTERVENCIÓN	46
3.3.4.	PARÁMETROS – TEST DE VALORACIÓN	47
3.3.5.	ANÁLISIS DE LABORATORIO	48
3.3.6.	TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	49
4.	RESULTADOS	51
4.1.	PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS	51
4.2.	PARÁMETROS BIOQUÍMICOS	53
4.3.	PARÁMETROS LIPÍDICOS	56
4.4.	PARÁMETROS HORMONALES	57
4.5.	INMUNIDAD HUMORAL	60
4.6.	INMUNIDAD CELULAR	60
4.7.	ANÁLISIS DE LOS TEST	61
4.8.	GRÁFICAS	64
5.	DISCUSIÓN	68
5.1.	VALIDEZ DEL ENSAYO	68

5.1.1.	SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	68
5.1.2.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	68
5.1.3.	ASIGNACIÓN ALEATORIA	68
5.1.4.	ENMASCARAMIENTO	68
5.1.5.	EFFECTO DE ORDEN DE APLICACIÓN Y RESIDUAL	69
5.1.6.	ANÁLISIS DE DATOS	69
5.1.7.	RESULTADOS	69
5.1.8.	EXTRAPOLACIÓN DE RESULTADOS. LIMITACIONES	69
5.1.9.	ASPECTOS ÉTICOS	70
5.2.	EFFECTOS EN EL PATRÓN DE SUEÑO	70
5.3.	EFFECTOS EN LA SINTOMATOLOGÍA ANSIOSA – DEPRESIVA	73
5.4.	EFFECTOS EN LA PERCEPCIÓN DEL APOYO SOCIAL	75
5.5.	EFFECTOS EN LA FUNCIÓN COGNITIVA	76
5.6.	EFFECTOS HEMATOLÓGICOS	77
5.7.	EFFECTOS BIOQUÍMICOS	77
5.8.	EFFECTOS EN EL PERFIL LIPÍDICO	78
5.9.	EFFECTOS HORMONALES	78
5.10.	EFFECTOS EN LA INMUNIDAD	79
5.11.	EFFECTOS EN LA ESFERA SEXUAL	79
5.12.	EFFECTOS EN LA SINTOMATOLOGÍA PROSTÁTICA	81
6.	CONCLUSIONES	83
7.	ABREVIATURAS	85
8.	ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	90
9.	BIBLIOGRAFÍA	94
10.	ANEXO: CUADERNILLO DE TOMA DE DATOS	119

Melatonina

1. MELATONINA

1.1. Glándula Pineal

1.1.1. HISTORIA

Su función y existencia ha sido fruto de elucubraciones y fuente de misterio desde los tiempos pasados. En la cultura griega se la denominó "conarium" por su semejanza morfológica con una piña. El primero en describir su existencia en el hombre fue Herófilo de Alejandría (325–280 AC) atribuyéndole la función de permitir el paso del espíritu o "pneuma" desde el tercer ventrículo cerebral al cuarto.

En las culturas orientales, tibetana e hindú, hallamos en los Vedas (antiguos textos religiosos de la India) consideraciones de la glándula pineal como el "tercer ojo" o "séptimo chakra" ubicado en la parte más alta de nuestra cabeza, centro de energía vital y fuente de armonía y clarividencia.

Galeno (130-200 DC) fue un poco más allá en su descripción, aportando que la pineal estaba situada fuera del sistema ventricular y que estaba relacionada con estructuras vasculares, otorgándole la función de paso entre cerebro y vasos cerebrales.

Para Descartes ^[1] (1596-1650) la glándula H, como él la llamaba, pasa a ser el órgano o punto de conexión entre el cuerpo y el alma. Con su visión más metafísica propone que los estímulos externos son captados por los ojos y dirigidos al cerebro. Desde aquí, y a través de los cordones cerebrales, se transmiten a la glándula pineal que es la encargada de mandar una respuesta a estos estímulos percibidos con una orden hacia el sistema muscular. Como vemos, poco a poco nos vamos acercando más al concepto de "mediador hormonal".

Una etapa mucho más experimental surge a raíz de las publicaciones de Gutzeit ^[2] y Heubner ^[3] en las que

se hace referencia a la asociación entre tumor pineal y pubertad precoz en un niño.

En 1917 Mc Cord y Allen ^[4] demostraron que la administración de extractos de glándula pineal de ganado vacuno en renacuajos provocaba una aclaración de su piel, pero no avanzaron más en esta línea ni trataron de llegar al origen del experimento. Sin embargo sus hallazgos inspiraron a Lerner y Case ^[5], dermatólogos americanos de Yale. Lerner que ya había descubierto la hormona que oscurecía la piel, a la que llamó hormona melanocito estimulante, estaba buscando la pista a la que aclaraba la piel; una producción anormal de esta hormona, pensó él, debía ser la responsable del vitiligo. Y así en un experimento que tardó cerca de cuatro años, lograron procesar más de 250.000 glándulas pineales de vaca y conseguir aislar a la sustancia responsable: N-acetil-5-metoxitriptamina o melatonina. La llamó así por dos motivos: "mela" por ser capaz de aclarar las células que producen melanina y "tonina" por derivar de la serotonina. En 1958 publicó su hallazgo en el Journal of the American Chemical Society ^[6].

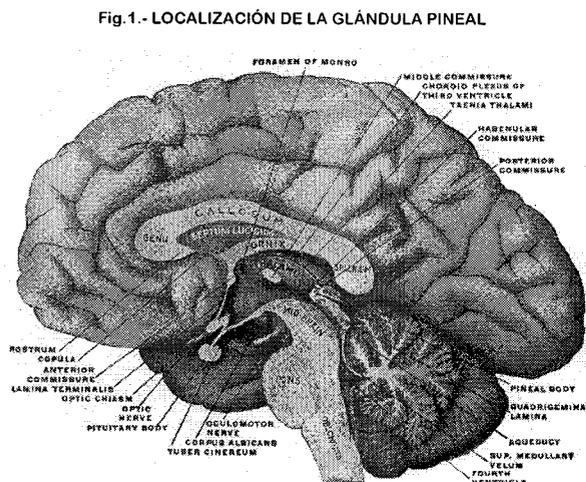
Reiter ^[7] en 1978 y tras estudiar a hamsters hibernados en búsqueda de lo que él llamaba "factor de hibernación", descubrió que la melatonina era la responsable del proceso reproductivo estacional de los animales.

Desde entonces las investigaciones sobre la glándula pineal, la melatonina y su papel como mediador neuroendocrino, se han multiplicado exponencialmente con el paso del tiempo, abriendo un horizonte nuevo de relaciones con gran variedad de sistemas fisiológicos. En la actualidad tanto el número de publicaciones como de investigadores es creciente, las ediciones alcanzan cada vez más impacto, existen congresos mundiales sobre la glándula pineal como

tema monográfico y España se sitúa destacada en cuanto a aportaciones científicas sobre este tema.

1.1.2. ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA

La glándula pineal se origina a partir de una evaginación neuroepitelial del techo del diencefalo, es evidente en el hombre desde el segundo mes de vida intrauterina, situándose en la depresión existente entre los tubérculos bigéminos. Está cubierta por tela coroidea y bañada por el líquido cefalorraquídeo (LCR) subaracnoideo.



Su peso en el adulto oscila entre los 100-200 mg. Sus medidas lo hacen de igual forma, estando comprendidas entre 7x5x4 mm y 12x8x4 mm (longitud anchura, espesor) otorgándole una forma cónica. A partir de los 30-45 años disminuye su tamaño ligeramente [8], experimentando un aumento paralelo de la fibrosis y gliosis y un descenso de la celularidad. En necropsias de personas que han fallecido por patología tumoral se han hallado pineales de menor tamaño y más cavitadas que en aquellas personas que han fallecido por una causa distinta [8].

- Vascularización

Se hace a expensas de ramas de las arterias coroidales que derivan de la arteria cerebral posterior.

El drenaje venoso se lleva a cabo a través de los senos longitudinal y transversos.

En relación a su tamaño y comparando con otros órganos nuestra glándula recibe un gran volumen de sangre, que además aumenta durante la noche, cosa que hizo pensar que su actividad metabólica debía ser muy rica [9].

- Inervación

Inervación simpática postganglionar: procede de fibras postganglionares simpáticas que proceden del Ganglio Cervical Superior (GCS) y penetran en la pineal con los vasos sanguíneos. Una vez han alcanzado la glándula se ramifican entre los pinealocitos sin llegar a hacer sinapsis con ellos [10]. Esta inervación es funcionante desde el tercer trimestre de gestación en el hombre demostrando la existencia de norepinefrina (NE) en las terminaciones por inmunofluorescencia. Una vez liberada, la NE se une a sus receptores α y β -adrenérgicos provocando un aumento en la secreción hormonal de la glándula. Esta síntesis se ve suprimida con la extirpación bilateral del GCS o la administración de fármacos β -bloqueantes [11].

Inervación parasimpática: a expensas de fibras colinérgicas pregangliónicas que probablemente se originan en el núcleo salivar, viajando inicialmente junto a los nervios facial y glossofaríngeo, para luego unirse a los nervios petrosos superficiales mayores y terminar alcanzando a la glándula junto a los nervios coronarios. La interrupción de esta inervación no muestra alteraciones groseras en la función del pinealocito por lo que aún se investiga el objeto de su existencia [12].

Fibras pinealopetales: acceden a la glándula a través del tallo pineal con procedencia diversa: núcleos del rafe y habenular, supraquiasmático, área preóptica del hipotálamo, órgano subcomisural... [10] Utilizan como mediador hidroxitriptamina (HT), cuyas concentraciones no desaparecen tras la extirpación bilateral del GCS, dato que hace suponer la existencia de una doble inervación; por un lado la simpática periférica postganglionar y por otro la central serotoninérgica.

Fibras peptídicas: de origen desconocido que podrían liberar neuropéptidos (péptido intestinal vasoactivo (VIP), ácido gamma aminobutírico (GABA), sustancia P...) al espacio perivascular [12].

Fibras pinealofugales: originadas en la glándula y proyectadas a distintas zonas del sistema nervioso central cuya función estaría aún por establecer [13].

- Celularidad

Desde el punto de vista estructural se distinguen dos poblaciones de pinealocitos que son el tipo celular más frecuente. Tienen una o varias prolongaciones y su forma varía según la especie, edad, momento reproductivo, momento del día...

También se les ha denominado "paraneuronas" porque al teñirlas con plata adoptan un aspecto similar al de las neuronas [14] y comparten algunas características comunes: son células que contienen vesículas o gránulos que almacenan la sustancia a liberar, que posee características de neurotransmisor y tienen un origen embrionario común a las neuronas [15].

Esta celularidad se encuentra dividida en islotes por tractos fibrosos que parten de la cápsula pineal. Estos tractos contienen en su interior tanto fibras nerviosas como vasos sanguíneos [16].

Pinealocitos tipo I: contienen vesículas granulares con función de almacén que podrían contener serotonina y liberarían su contenido al espacio perivascular [10].

Pinealocitos tipo II: identificados como elementos gliales. Carecen de gránulos, pero en cambio presentan acúmulo de material y vacuolas cuyo

contenido se vertería al espacio pericapilar o interior de tercer ventrículo como un mecanismo de "secreción endimial". Se postula que su contenido podría ser melatonina, serotonina y lípidos. El contenido lipídico del pinealocito humano aumenta con la edad y de forma uniforme por toda la glándula.

El mecanismo de secreción no está aún del todo claro, algunos autores apuntan la posibilidad de que la melatonina y otros productos de secreción se encuentren libremente en el citoplasma celular y salgan de la célula por un mecanismo aún desconocido, ya que no se han objetivado cambios estructurales en el pinealocito durante la máxima secreción hormonal [17].

En una proporción minoritaria se encuentran otros tipos celulares:

Células gliales: con distinta proporción en función de la especie.

Células endimarias: que limitan a la pineal en la región de los recesos suprapineal y epifisarios. En algunos roedores existe solución de continuidad entre estas células que permitiría una comunicación directa entre el pinealocito y el LCR.

Células cebadas: cuya función parece ser contribuir a la producción pineal de histamina que sigue un ritmo circadiano con mayor actividad nocturna [18].

Células pigmentarias: con melatonina en su interior. Se desconoce su función exacta.

Otras estructuras: fibras musculares y calcificaciones pineales.

1.2. Fisiología de la Melatonina

1.2.1. SÍNTESIS

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) se sintetiza a partir del triptófano en la glándula pineal. Otros órganos en menor medida contribuyen a su producción como son la retina [19-21], la glándula harderiana intra-orbital [22], las glándulas lacrimales extra-orbitales [23], el tracto gastrointestinal [24] y las células hematopoyéticas y sistema inmune [25, 26].

El precursor de su síntesis es el triptófano. Este penetra en el pinealocito procedente del torrente sanguíneo a través de un mecanismo de transporte activo regulado por receptores noradrenérgicos. Una vez allí es hidroxilado a 5-hidroxi-triptófano por la enzima triptófano hidroxilasa. Esta hidroxilación es el paso limitante en la formación de serotonina y tiene lugar en la mitocondria pineal. Se ha observado que la enzima tiene una mayor actividad nocturna, aspecto que podría estar relacionado con la mayor noradrenalina (NA) liberada en las terminaciones nerviosas durante la noche.

Posteriormente y por acción de la enzima aromático L-aminoácido descarboxilasa sufre un proceso de descarboxilación formando la 5-hidroxitriptamina o serotonina.

El siguiente paso es la acetilación de la serotonina, la enzima encargada es la Serotonin N-acetil transferasa (NAT). Se localiza en el citoplasma del pinealocito y actúa transfiriendo un grupo acetilo del cofactor acetil coenzima A (Acetil-CoA). Es la enzima limitante en la síntesis de melatonina y su actividad se halla regulada por diversos factores:

Mecanismo adrenérgico intracelular dependiente del Adenosin-monofosfato-ciclasa (AMPC) [27]. Se postula que este AMPC estimula la síntesis de proteínas necesarias para inducir la actividad de NAT y que también actuaría estabilizando a la propia enzima.

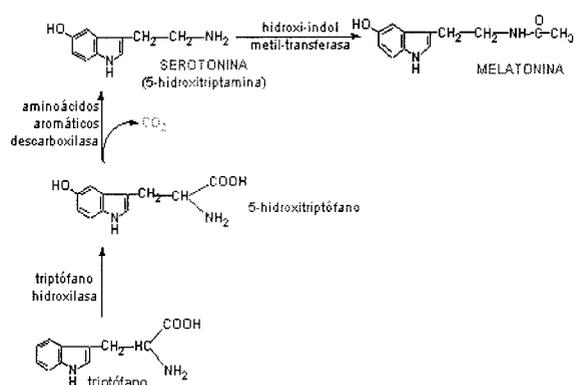
Regulación transináptica: el AMPC está regulado a su vez por un receptor β adrenérgico asociado a la adenilato ciclasa del pinealocito. La NA es el neurotransmisor asociado a ese β -receptor.

Regulación neural a través de nervios cuyo cuerpo se sitúa en el GCS.

Iluminación ambiental: la exposición a la oscuridad incrementa la actividad enzimática unas 30-100 veces. Por el contrario la exposición a la luz durante la noche disminuye drásticamente la actividad enzimática, al parecer inhibiendo la liberación de NA y activando el AMPC [28].

El último paso para su síntesis es la oxi-metilación llevada a cabo por la enzima hidroxil-indol-oxi-metil-transferasa (HIOMT) localizada en el citosol del pinealocito. Se encuentra en elevadas concentraciones en la célula pineal y en menor proporción a nivel de intestino, retina y glándula harderiana. La exposición constante a la oscuridad aumenta su actividad mientras que la constante luz consigue lo opuesto [29].

Fig.2.- ESQUEMA DE SÍNTESIS DE LA MELATONINA



Tras su síntesis abandona la glándula hacia la circulación sistémica y secundariamente hacia otros fluidos biológicos como el LCR [30]. Por ser altamente

lipofílica el mecanismo propuesto para este transporte es la difusión simple.

Una vez en la sangre, la melatonina se une a la albúmina en un 60-70 % y el resto circula libremente [31]. Su vida media es de 10-40 minutos y sufre metabolismo de primer paso a nivel hepático (90 %) y en menor extensión a nivel del sistema nervioso central.

El 75 % se transforma en 6-hidroxi-melatonina por los enzimas microsomales hepáticos y posteriormente se conjuga con sulfato para formar 6-sulfatoxi-melatonina (6-SMEL) (70 %) o con glucurónido en menor proporción (6 %), formas en las que se elimina por orina.

Existe una clara correlación entre los niveles plasmáticos de melatonina y los de 6-sulfatoxi-melatonina, por lo que este metabolito resulta un buen índice de su patrón de producción. Sólo un 1 % se elimina por orina sin sufrir ninguna transformación.

En el cerebro la melatonina (12 %) se convierte en N-acetil-5-metoxikénurenamina [32].

1.2.2. REGULACIÓN

La biosíntesis de la melatonina se rige por señales nerviosas originadas en la retina, donde los axones de las células ganglionares constituyen el tracto retinohipotalámico que accede al núcleo supraquiasmático del hipotálamo. La glándula pineal es el lugar donde la información acerca del ritmo luz/oscuridad se transforma en un mensaje químico. La estimulación de la retina con la luz, estimula a su vez al núcleo supraquiasmático que a su vez inhibe las neuronas del GCS.

Las fibras del núcleo supraquiasmático (NSQ) proyectan al hipotálamo lateral donde hacen sinapsis con fibras que descienden a través del tallo cerebral para terminar en cuerpos celulares sinápticos preganglionares en el cordón torácico superior. Los axones de estas neuronas preganglionares dejan el sistema nervioso central (SNC) y ascienden al ganglio

cervical superior desde donde las fibras postganglionares del GCS alcanzarán la glándula pineal [33]. La actividad secretora de la glándula pineal y su relación con el fotoperíodo requiere la integridad de esta inervación. Así la destrucción bilateral de esa vía nerviosa a cualquier nivel entre el NSQ y la glándula pineal, hace que esta misma pierda su capacidad funcional [34]. De este modo si el NSQ y la retina se encuentran desacoplados, como ocurre en las personas ciegas, aunque no se suprime la secreción de melatonina, ésta pierde su ritmo circadiano de secreción, mostrando un ritmo de curso libre [35]. Por el contrario no se observa ningún ritmo de melatonina bajo condiciones de luz continua.

La importancia de una inervación simpática intacta para el normal ritmo de melatonina se ha confirmado en varios estudios que involucran distintas patologías: así en pacientes diabéticos con neuropatía autonómica, los valores de 24 horas de melatonina y el pico nocturno eran más bajos que en diabéticos con un sistema autonómico intacto [36]. Resultados similares se han visto en el síndrome de Shy-Drager o la hipotensión ortostática que implican el sistema nervioso simpático pre y postganglionar respectivamente [37].

La secreción y síntesis de melatonina están determinadas principalmente por la liberación nocturna de NA por las terminaciones simpáticas postganglionares y su posterior unión a receptores $\alpha 1$ y $\beta 1$ situados en la membrana del pinealocito. La unión de la NA con los receptores β adrenérgicos estimula la activación de la adenilato-ciclasa a través de su interacción con una proteína G, resultando en un aumento en la síntesis de AMPc que activará a la NAT. Esto hace que comience la cascada de producción. Los receptores $\alpha 1$ también participan en la regulación potenciando los efectos de los receptores β [38] al formar diacilglicerol, activador endógeno de la proteinkinasa C (PKC) que es amplificador de la estimulación adrenérgica y aumentando la concentración de calcio intracelular por apertura de un canal dependiente de ligando que también colabora en la activación de la PKC.

Recientemente se ha descrito la existencia de adrenoceptores $\alpha 2$ en la pineal bovina. Su existencia

podría explicar el efecto de drogas α_2 sobre la producción de melatonina en animales. La secreción de melatonina desciende tras la administración de clonidina, un agonista α_2 , tal y como lo demuestran Lewy y col en sus ensayos con sujetos sanos [39-41].

En relación a la síntesis de nuestra hormona, vamos a citar algunos factores que modifican su producción:

a) Luminosidad

Ya se ha expuesto con anterioridad cómo la señal luminica se transforma en impulso eléctrico imprimiendo a la glándula un ritmo circadiano de producción de melatonina sincronizado con el ciclo luz/oscuridad.

El neurotransmisor implicado es la NE, cuyas concentraciones se han visto muy disminuidas tras la extirpación bilateral del GCS [34]. Una vez liberada, la NE estimula a receptores α_1 y β_1 situados en la membrana del pinealocito.

Los bajos niveles de NE diurna contrastan con el espectacular aumento existente durante la noche. De igual modo, las enzimas NAT, HIOMT adoptan el mismo ritmo circadiano de producción. La actividad de NAT aumenta unas 30-70 veces cada noche y la de HIOMT lo hace en un 10-20 %. Estos ritmos de las enzimas sintetizadoras se suprimen si se somete al animal de experimentación a luz constante [42]. De igual manera somos capaces de deprimir el incremento nocturno de estos enzimas, si los exponemos a una luz intensa durante el periodo nocturno [43].

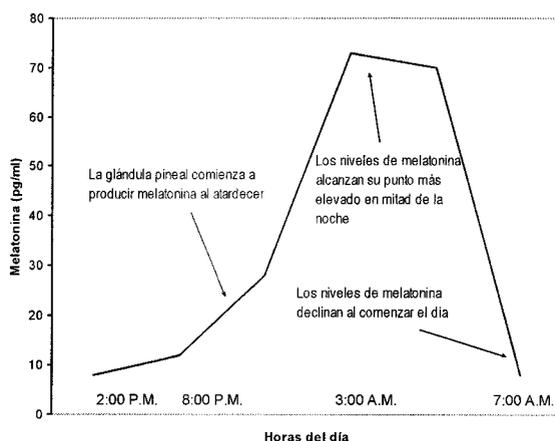
En el hombre es posible que esta supresión sea parcial, mientras que en ratas y otras especies sigue la ley del todo o nada. De igual modo también existen variaciones interespecies entre la duración del estímulo luminoso nocturno requerido para provocar la inhibición aguda. En el hámster sirio y ratón blanco hablamos de un segundo, cinco para la ardilla y un minuto para la rata [43, 44]. Además de la duración del estímulo también parece intervenir la longitud de onda; la luz de luna es capaz de suprimir la actividad pineal en animales nocturnos y en el hombre la

máxima disminución de melatonina se consigue cuando estimulamos con una luz de 509 nm de longitud [45-47]. Se postula que esta variabilidad interespecie podría estar en relación con los niveles de conos y bastones en la retina, así los animales típicamente nocturnos, tienen un predominio de bastones en su retina, mientras que en los diurnos son más abundantes los conos.

Una cuestión de especial interés ha sido puesta de manifiesto por los hallazgos de Narbona [48] y Jaldo et al [49, 50], la pineal es activa desde el nacimiento. Narbona demostró que en neonatos sometidos a fototerapia sin protección ocular, ésta se comportaba como una inhibidora de la vía de los metoxi-indoles desviando el metabolismo del triptófano hacia el de las kynureninas, como pasa en las horas diurnas. Jaldo observó como en neonatos sometidos a fototerapia con protección ocular se produjo un gran incremento de los niveles de melatonina, ya que la protección ocular se interpretaba como "oscuridad ambiental".

En humanos la secreción de melatonina empieza a elevarse lentamente al empezar el periodo de oscuridad hasta alcanzar un pico máximo aproximadamente entre las 2:00 h y las 4:00 h, para disminuir gradualmente durante la segunda mitad de la noche, hasta alcanzar los niveles basales poco antes del comienzo del periodo de luz.

Fig. 3.- CICLO DE PRODUCCIÓN DE MELATONINA DURANTE LAS 24 HORAS DEL DÍA



Esta secreción nocturna es pulsátil en humanos. Si se analizan muestras de sangre a intervalos de 20 minutos se observa un perfil con picos y caídas sin relación con las etapas del sueño [51].

b) Estación del año

La duración del día y la noche es diferente dependiendo de la estación de año y también de la latitud a la que nos encontremos, es lógico pensar que la secreción de melatonina se vea influida por estos factores [52].

c) Variación circadiana del número de β receptores

El número de β receptores de la membrana del pinealocito se incrementa de forma nocturna para así facilitar la máxima acción de NE y contribuir a la mayor producción de melatonina. Los receptores $\alpha 1$ no siguen este ritmo circadiano y no disminuyen tras estímulo agudo con agonistas adrenérgicos.

d) Campos eléctricos de baja frecuencia

Han sido los estudios sobre la glándula pineal los que han descubierto gran parte de los efectos de los campos eléctricos sobre el organismo.

Se han descrito reducciones significativas en la producción de melatonina en ratas machos expuestas de forma continua a campos eléctricos de baja frecuencia. Este efecto parece deberse a la acción que estos campos ejercen sobre el núcleo supraquiasmático, podrían descargar sobre las neuronas del sistema visual simulando el efecto de la luz. Curiosamente el déficit es reversible al ceder la exposición, restableciéndose posteriormente los niveles normales [53].

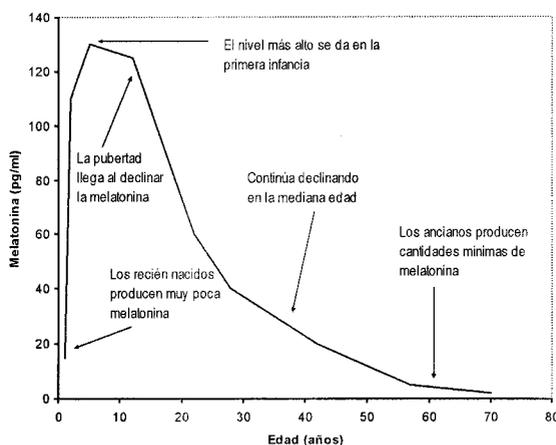
e) Edad

En algunas especies se ha relacionado el envejecimiento con una menor síntesis de melatonina [54-56], reducción notable de los niveles nocturnos y poca afectación de los bajos niveles diurnos. Algunos postulan como mecanismo implicado una menor sensibilidad de los β receptores de la membrana del pinealocito aunque son varias las teorías al respecto. Podemos resumir que el descenso puede ser una consecuencia de alteraciones relacionadas con la

edad en los sistemas neuronales cerebrales que regulan la actividad pineal. Dicha actividad está regulada por el NSQ, considerado el reloj biológico tanto para la glándula pineal como para otros ritmos neuroendocrinos. El NSQ recibe muchas señales aferentes de diferentes sistemas nerviosos cerebrales. Las más importantes son las serotoninérgicas que se originan en los núcleos del rafe del tallo cerebral. También fibras catecolaminérgicas del tallo cerebral terminan en el NSQ. Cualquier alteración de estas vías repercutirá en la síntesis de melatonina desde la glándula pineal.

En la especie humana, los recién nacidos producen muy poca melatonina hasta alrededor de los tres meses, momento que coincide con la etapa en que empiezan a dormir durante periodos más largos. Hasta la edad de un año, su producción aumenta constantemente y se mantiene estable hasta poco antes de la pubertad, en que comienza a descender de forma progresiva y marcada. Este descenso coincide temporalmente con la pubertad, dato que hizo pensar la probable relación entre melatonina y maduración sexual. Durante las décadas siguientes los niveles de melatonina siguen disminuyendo moderadamente hasta los 70-90 años, edad en la que los niveles pueden ser prácticamente indetectables.

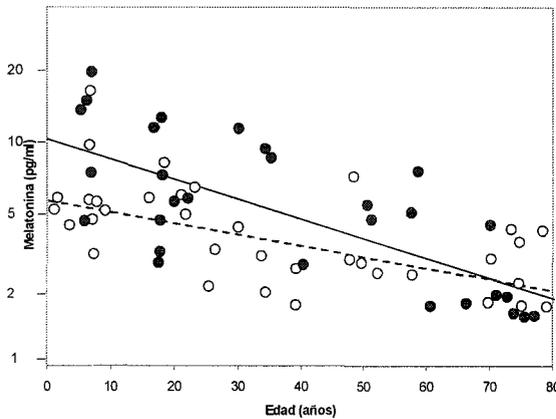
Fig. 4.- NIVELES NOCTURNOS DE MELATONINA EN LAS DIVERSAS FASES DE LA VIDA



Iguchi et al [54] en 1982, demuestran que a medida que envejecemos se disminuye tanto la secreción diurna como la nocturna de melatonina. Determinó en 81 voluntarios sanos de edades comprendidas entre

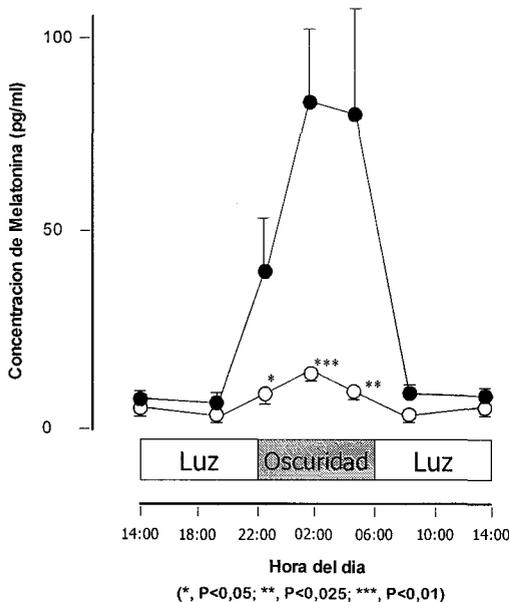
los 1-92 años de edad, los niveles plasmáticos de melatonina tanto diurnos como nocturnos en varios momentos. A todos ellos se les pidió que permanecieran activos durante las horas de luz y durmieran durante las de oscuridad. En la Fig. 5 puede observarse como los niveles de melatonina van disminuyendo con la edad sin diferencias entre sexos.

Fig.5.- CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE MELATONINA, EDAD Y SEXO
HOMBRES [•] MUJERES [○]



En la Fig. 6 se observa cómo existe un importante pico secretor nocturno de melatonina en el grupo joven, mientras que es mucho más atenuado en el grupo de mayor edad.

Fig.6.- CORRELACIÓN DE LOS NIVELES DE MELATONINA EN UN GRUPO JOVEN (26,4±2,3 años ●→) Y OTRO DE MAYOR EDAD (84,0±1,8 años ○→)



También se ha demostrado [57] cómo la excreción urinaria de 6-SMEL, siendo un análisis no invasivo, se correlaciona muy bien con el ritmo de secreción plasmática de melatonina. La 6-SMEL presenta un ritmo circadiano de tipo nictameral y su excreción diaria disminuye con la edad, existiendo una atenuación progresiva de este ritmo nictameral hasta su práctica desaparición con la senectud.

Fig.7.- DISTRIBUCIÓN CIRCADIANA DE LA EXCRECIÓN DE 6-SULFATOXIMELATONINA (n=40)

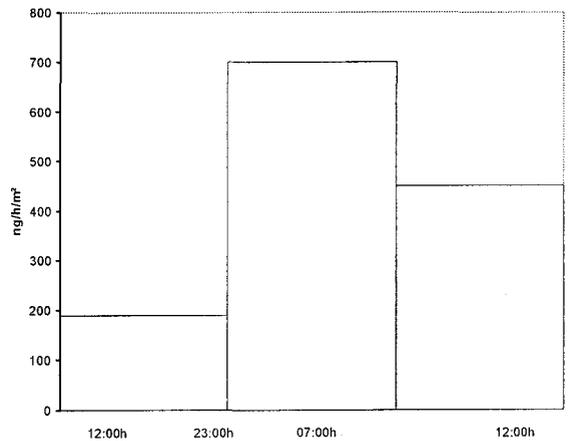


Fig.8.- RELACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE 6-SULFATOXIMELATONINA FRENTE A LA EDAD DURANTE LAS 24 HORAS

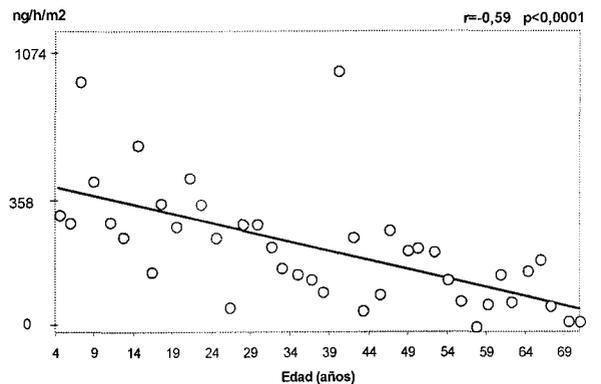
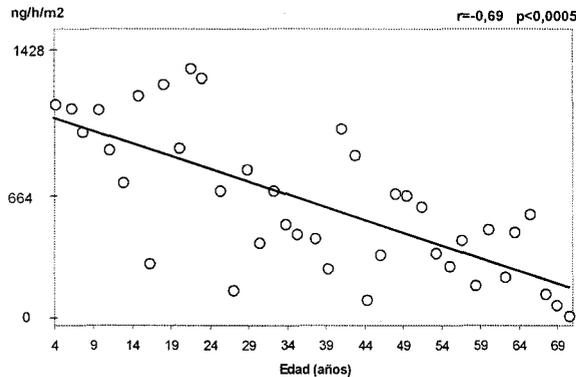


Tabla.1.- VALORES DE LA 6-SULFATOXIMELATONINA URINARIA

Horas	EDAD (Años)					p
	<10	10-20	20-30	30-40	>45	
07-12	591,1	358,2	448,8	284,8	158,5	NS
12-23	150,7	164,6	145,2	67,8	26,8	NS
23-07	1038,8	842,8	^a 599,3	^b 442,9	^c 247,5	<0,001

Comparación entre grupos en los diferentes periodos del día con respecto a los niños menores de 10 años (^ap<0,01, ^bp<0,0001, ^cp<0,001) y los de 10-20 años (^ap<0,02).

Fig.9.- RELACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE 6-SULFATOXIMELATONINA FRENTE A LA EDAD EN EL PERÍODO DE 23 A 7 HORAS



f) Genética

El hecho de existir tantas diferencias interindividuales dentro de una misma especie en la producción de melatonina, ha llevado a pensar que existan, en ausencia de enfermedad que lo explique, factores genéticos que de alguna forma intervengan en el patrón de producción [58, 59].

g) Regulación hormonal

Influencia de las hormonas gonadales: más adelante se comentará el efecto antigonadal atribuido a la melatonina; del mismo modo hormonas gonadales o adenohipofisarias por un mecanismo de feed-back ya sea al pinealocito o a su inervación simpática, también modulan la síntesis de melatonina [60]. En algunos mamíferos se han visto variaciones del ritmo circadiano de melatonina según la fase del ciclo sexual en el que se encuentren, en la primera mitad, al predominar el estradiol, los niveles son más altos y decrecen durante la fase lutea con la mayor producción de progesterona [61]. Receptores para esteroides sexuales y prolactina (PRL) se han descrito en fracciones subcelulares de la pineal [62]. Pero parece aceptarse que el gran mediador-integrador del entorno hormonal y la actividad de la pineal parece ser el GCS.

Influencia de las hormonas liberadas en situación de estrés: ya se comenta en un apartado posterior la relación de la pineal con el eje hipofiso-adrenal. Es

difícil unificar los hallazgos existentes por existir diferencias entre la experimentación animal y humana, diferente respuesta según momento del día en el que se estimula, (que podría estar en relación con mayor o menor sensibilización de receptores beta), diversidad de estresores [63], etc.

h) Receptores pineales para VIP

Algunos neuropéptidos también intervienen en la regulación y síntesis. De todos ellos, el VIP es el más conocido. Éste estimula la producción de AMPc e induce la activación de la NAT a través de su unión a receptores específicos, pero poco se sabe sobre la naturaleza del estímulo que libera al VIP.

i) Otros factores

Gracias al creciente número de publicaciones, al número cada vez mayor de ensayos y aumento del interés, se conocen en la actualidad múltiples sustancias capaces de modificar los niveles de melatonina.

A continuación se citan algunas de ellas:

- Aumentan los niveles de melatonina

Triptófano: es el aminoácido esencial del cual deriva la melatonina. Parece lógico pensar que al tomar cantidades de triptófano con la dieta (soja, almendras, cacahuetes, pavo, pollo, levadura de cerveza, yogurt) se aumente el aporte de éste a la glándula pineal [64].

Ciproheptadina: antihistamínico y antagonista de la serotonina que podría aumentar la producción de melatonina al bloquear los receptores para serotonina o al estimular a la NAT.

Marihuana: El efecto que posee sobre la producción de melatonina es espectacular tal como describió Lissoni cuando ofreció a 8 voluntarios un cigarrillo que contenía marihuana [65]. A las 2 horas los niveles de melatonina eran un 4.000 % más altos que en la situación basal.

Vitaminas y minerales: la vitamina B3 o niacinamida libera aminoácidos útiles en la síntesis de melatonina; la B6 o piridoxina cataliza la conversión de triptófano a serotonina; el calcio es necesario para su síntesis en relación a su actividad de sensibilización de receptores beta.

- Disminuyen los niveles de melatonina

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): de todos ellos parece que la indometacina es el que causa mayor reducción de los niveles de melatonina. Voluntarios que tomaron una dosis normal de aspirina o ibuprofeno por la tarde, tuvieron reducciones de hasta el 75 % de sus niveles nocturnos de melatonina [66]. Estos hallazgos podrían explicar el mecanismo mediante el cual los tomadores de AINES presentan con más frecuencia alteraciones del sueño [67].

Beta bloqueantes: podríamos considerarlos como agentes capaces de provocar una pinealectomía farmacológica ya que los receptores beta de la membrana del pinealocito son fundamentales para el inicio de la cascada de síntesis de melatonina.

Antagonistas del calcio: actúan bloqueando la entrada de calcio al interior celular. El calcio interviene en la síntesis de melatonina probablemente por un mecanismo de sensibilización de los receptores beta y actividad enzimática intracelular. La mayor supresión se consigue si el fármaco se administra de noche [68].

Ansiolíticos e hipnóticos: los estudios son contradictorios, pero al menos se ha documentado el descenso de melatonina con la administración de diazepam y alprazolam [69, 70]. El mecanismo está aun por dilucidar aunque está clara la relación melatonina con receptores GABA-Benzodiazepina (BDZ); la melatonina posee actividad gabaérgica sin unirse al receptor gaba, del mismo modo, existe un ritmo circadiano para los receptores gaba que se suprime tras la pinealectomía. Hacen falta más estudios en esta línea para averiguar de forma más fehaciente el efecto de las drogas ansiolíticas e hipnóticas sobre la secreción de melatonina. En cualquier caso el sueño inducido por este tipo de fármacos se distancia del sueño normal.

Antidepresivos: Algunos como la fluvoxamina, inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO) y amitriptilina estimulan la producción de melatonina [71], otros como la fluoxetina parecen disminuirlos. Childs et al [72] observaron que tanto pacientes que sufrían depresión, como voluntarios sanos, tuvieron niveles de melatonina significativamente más bajos después de una semana de uso.

Esteroides: 1 mg de dexametasona es suficiente para descender los niveles de melatonina (promedio de 73-127 pg/ml) en 9 de 10 voluntarios sanos [73].

Clonidina: su efecto inhibitor podría estar mediado por la estimulación sobre receptores alfa 2 adrenérgicos que inhiben la liberación de catecolaminas [40].

Vitamina B12: Honma et al [74] en 1992, describieron un descenso en los niveles de melatonina en pacientes que tomaban vitamina B12 a dosis de 3 mg/día.

Cafeína: Wright et al [75] en 1995 estudiaron las modificaciones en los niveles de melatonina en un grupo de voluntarios a los que administró aleatoriamente 200 mg de cafeína o un placebo y a los que se les pidió que permanecieran despiertos durante dos días consecutivos. El grupo de cafeína obtuvo de forma significativa una reducción de los niveles de melatonina comparado con el placebo. Al subgrupo que se le dio cafeína mas exposición a luz intensa obtuvo niveles de melatonina todavía aun inferiores, a la vez que encontraron más facilidad para permanecer despiertos.

Tabaco: A parte de otros muchos efectos, el tabaco provoca insomnio por sueño fragmentado. Se han observado niveles de melatonina más bajos en pacientes fumadores, que podría ser la causa de este hecho [76].

Alcohol: Tanto en animales como humanos se ha visto que la ingestión de altas cantidades de alcohol provocaba disminuciones del pico nocturno de melatonina [77, 78]. Sin embargo Badia et al [79] en 1994 observaron que el alcohol a bajas dosis y en dosis

nocturna puede estimular la producción de melatonina.

Son muchos, como se ha revisado, los factores que modifican la producción de melatonina, y además cada vez son mejor conocidos. De poder aceptarse un test que mida función pineal, éste tendría que realizarse durante las horas nocturnas que es cuando mayor actividad se registra en la pineal. Pero teniendo en cuenta las variaciones que existen con la edad, parece prioritario elaborar primero una tabla general de referencia por sexo y edad, sin obviar las diferencias interindividuales existentes que podrían dar valores fuera de las tablas normalizadas.

1.2.3. MECANISMO DE ACCIÓN

La melatonina es una hormona lipofílica que cruza las membranas biológicas y causa múltiples respuestas metabólicas y fisiológicas en los organismos. Se ha demostrado la presencia de receptores de melatonina en diversas regiones del cerebro humano [80], intestino [81], ovarios [82] y vasos sanguíneos [83]. Su función principal es la de sincronizar la actividad biológica con el ciclo luz/oscuridad.

El mecanismo de acción que subyace a los efectos pleiotrópicos de la melatonina no se conoce con exactitud. Se han propuesto cuatro teorías:

- Unión a receptores de membrana [84]
- Unión a receptores nucleares [85]
- Interacción melatonina-calmodulina [86, 87]
- Acción antioxidante [88]

Los receptores de membrana de la melatonina pertenecen a la familia de receptores acoplados a la proteína G. Desde un punto de vista farmacológico se han identificado dos tipos de receptores de membrana para la melatonina: los de alta afinidad ML-1 (picomolar) y los de baja afinidad ML-2 (nanomolar) [84, 89].

Con el uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) [90, 91], se han podido clonar tres tipos distintos de receptores de alta afinidad:

Melatonina 1a; en aves y mamíferos que se expresa en pars tuberalis y núcleo supraquiasmático. Están implicados en la regulación de los ritmos circadianos y la reproducción.

Melatonina 1b; en mamíferos que se expresa fundamentalmente en retina y en mucha menor proporción en cerebro. Implicados en la regulación de la función retiniana.

Melatonina 1c; en aves y anfibios.

La nomenclatura recomendada para los receptores de membrana es en la actualidad MT1 (Melatonina 1 a), MT2 (Melatonina 1 b) y MT3 (ML2).

Esta hormona tiene además implicaciones fisiológicas en células y tejidos en los que no se han descrito dichos receptores. Es por ello que se postula sobre la existencia de receptores nucleares.

Se ha identificado a la melatonina como ligando de dos receptores huérfanos (α y β) de la familia de receptores nucleares retinoide Z; en concreto a los receptores RZR β y RZR/ROR α [85, 92, 93].

RZR β se expresa fundamentalmente en el cerebro; su isoforma ROR β 2 se expresa específicamente en la glándula pineal y retina [94].

La unión de la melatonina al receptor RZR α reprime la expresión de la 5-lipoxigenasa en linfocitos B [95]. El estímulo en la producción de citocinas que produce la melatonina en cultivo de células mononucleares de sangre periférica humana también parece estar relacionado con la unión de la hormona a receptores RZR/ROR α [96].

A través de la interacción de la melatonina con la calmodulina citosólica se pueden inhibir diversas enzimas dependientes de la calmodulina, como la fosfodiesterasa de AMPc [86] y la óxido nítrico sintetasa [87].

Estudios tanto in vivo como in vitro han demostrado a la melatonina como potente "scavenger" de los radicales hidroxilo y peróxido [97, 98] a los que neutraliza mediante la transferencia de un solo electrón. Con ello

es capaz de proteger ciertas macromoléculas del daño de la oxidación, como hace con el ácido desoxirribonucleico (DNA) [99]. En esta actividad antioxidante, se muestra mucho más eficaz que otras moléculas como la vitamina E [97] y el glutatión [100].

1.2.4. MELATONINA EN FLUIDOS BIOLÓGICOS

Una vez sintetizada, la melatonina abandona rápidamente el pinealocito para pasar a la sangre y otros fluidos biológicos, en parte debido a su carácter lipofílico.

En humanos su vida media es de unos 28,4 minutos [101], esto depende de su difusión a otros fluidos biológicos y su metabolismo hepático donde es hidroxilada en un 90 %. Posteriormente se conjuga con sulfato o glucurónido, formas en las que se elimina por orina, siendo la 6-sulfatoxi-melatonina el principal metabolito.

Los niveles de melatonina se han medido en sangre o bien sus metabolitos en orina, pero también en LCR, líquido de cámara anterior del ojo, saliva, líquido folicular ovárico, semen, líquido amniótico y leche materna [102, 103].

Para investigar la función pineal y el ritmo de producción de melatonina, es necesario el estudio de perfiles de 24 horas. Dada su corta vida media, las muestras de sangre deberían extraerse con un intervalo de tiempo muy pequeño. Además la alteración del sueño en el momento de la extracción podría alterar la producción de melatonina. Es por ello que la determinación de 6-sulfatoximelatonina en orina de 24 horas es una buena alternativa para evaluar la función pineal [104-107].

Refleja bastante bien la producción de melatonina ya que un 80-90 % es eliminada por orina, siempre que nada altere el metabolismo hepático. Los valores medios en adultos normales oscilan entre 6,3 y 30,9 µg/24h.

La melatonina ha sido medida en el LCR humano, aunque por razones obvias no se han hecho estudios sistemáticos para determinar si las concentraciones varían a lo largo de un periodo de 24 horas [108]. Sin embargo, en vista del ritmo de melatonina en el fluido ventricular del mono Rhesus, parece probable que los niveles de melatonina en este fluido exhiban un ritmo similar al de la sangre. Se desconoce en cualquier caso la importancia funcional de la melatonina que llega al LCR.

Los niveles de melatonina salivar siguen un ritmo similar a los de la sangre [109]. Durante la fase de luz las concentraciones séricas y salivares son equivalentes en gran medida; por la noche, los niveles de melatonina salivar ascienden pero son sólo un tercio de los valores de melatonina sérica. La secreción de melatonina salivar es de 0,9 pmol/h durante el día y 1,0-2,4 pmol/h durante la noche. Las glándulas salivares carecen de las enzimas para la síntesis de melatonina.

Tanto el líquido folicular ovárico como el líquido seminal contienen cantidades mensurables de melatonina en unos valores que triplican la concentración sérica (36,5±4,8 pg/ml y 10,0±1,4 pg/ml respectivamente) [110, 111]. Como el ovario carece de capacidad para sintetizarla se postula un mecanismo de transporte activo hacia el ovario, del cual está por determinar su importancia fisiológica.

El líquido amniótico recogido durante el parto en humanos bajo distintas condiciones y en diferentes horas del día muestran un ritmo diurno de melatonina similar al de la sangre [112] aunque en concentración mayor a la sérica.

Niveles de melatonina han sido detectados en el líquido de la cámara anterior del ojo [113], con concentraciones paralelas a las del plasma. No obstante, síntesis local por el cuerpo ciliar también ha sido observada [114].

1.2.5. MELATONINA EN HUMANOS

La producción de melatonina no es constante a lo largo de la vida.

En humanos la producción rítmica de melatonina empieza a los tres o cuatro meses de edad [54]. Desde ese momento la producción crece a un ritmo acelerado hasta alcanzar su pico máximo entre los 1-3 años de edad. En sangre el pico máximo nocturno a estas edades es de 325 pg/ml.

Al llegar a la pubertad se produce un descenso brusco [57] y ya en el adulto los niveles siguen disminuyendo pero mucho más lentamente, hasta la vejez. En el adulto joven el pico máximo nocturno oscila entre 30-60 pg/ml.

La producción por encima de los setenta años puede ser aproximadamente el 10 % de la producción máxima prepuberal [115] además se va perdiendo ritmicidad en su secreción [116].

De todas formas existe una alta variabilidad en cuanto a la producción de melatonina incluso en individuos del mismo grupo etario lo que dificulta establecer rangos de normalidad y comparar con grupos patológicos.

El ritmo circadiano de secreción de melatonina es de origen endógeno, reflejando la señal originada en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo [117] y permanece en condiciones de oscuridad con un periodo ligeramente más largo de 24 horas. El principal sincronizador del ritmo es el ciclo luz-oscuridad, pero la influencia de actos cotidianos como la hora de levantarse y dormir y la duración del sueño también tienen que ser consideradas.

La luz inhibe la síntesis y secreción de melatonina. Son distintas la intensidad y duración del estímulo luminoso que son necesarias en cada especie animal para conseguir este efecto inhibitorio. Así por ejemplo en el hombre se necesitan 2.500 lux durante dos horas para conseguir una inhibición completa mientras que con sólo un pulso de luz de cinco segundos en la medianoche se produce una inhibición persistente nocturna en hámsters [118].

Otra característica distinta al efecto inhibitorio dosis dependiente, es su sensibilidad espectral: la luz verde es la más activa mientras que la roja es ineficaz.

En personas ciegas con completa ausencia de fotestimulación, el ritmo de melatonina es independiente y tiene una duración de aproximadamente 25 horas.

En trabajadores por turnos, los ciclos sueño-vigilia están desincronizados de los ritmos circadianos. Los trabajadores nocturnos trabajan cuando su reloj circadiano les induce a dormir. Esto provoca una secreción anormal de melatonina con desincronización del ciclo luz-oscuridad [119].

También se ha documentado la variación estacional en la secreción de melatonina [120, 121].

En humanos, Illnerova et al [122], en Praga a 35° N, demostraron un adelanto en la secreción de melatonina en verano con respecto al invierno pero no encontraron diferencias con respecto a la duración de la secreción. Kauppila et al [123], en latitudes más altas (65° N) donde existe más variación interestacional, demostraron que las concentraciones y duración de la secreción de melatonina fueron más altas en las estaciones de mayor oscuridad.

1.3. Acciones

El hecho de que la melatonina sea una hormona presente en todos los animales y plantas examinados, con la misma estructura molecular y ritmo circadiano,

ha hecho pensar que su papel es fundamental en la biología y fisiología celular.

El estudio sistemático y el interés creciente por las acciones de la melatonina comenzaron en la década de los setenta. Estudios tanto in vitro como in vivo ponen de manifiesto la implicación de la melatonina en multitud de procesos metabólicos en casi todos los sistemas del organismo.

De todas las posibles funciones tres están plenamente aceptadas: el efecto sedante e inductor del sueño, el ajuste de la actividad metabólica al ritmo circadiano y la regulación en la maduración sexual y reproducción. Otras como su efecto antitumoral, inmunestimulador, antioxidante, neuroprotector, anticonvulsivante... están siendo objeto de estudios de forma preferente en la actualidad.

1.3.1. SUEÑO

Cada día adoptan más importancia clínica los trastornos de sueño en las consultas médicas. Existen opciones farmacológicas para su tratamiento que se alejan de ser una terapéutica segura por los efectos secundarios que presentan y la desestructuración del patrón de sueño normal que provocan; en este sentido parece que la melatonina pudiera ser una alternativa más que eficaz y segura en los trastornos de sueño tanto de la edad pediátrica como geriátrica.

Una definición sencilla de sueño es la de estado recurrente de inconsciencia, menor actividad de los músculos esqueléticos, y reducción del metabolismo del cual el sujeto puede salir con estímulos internos y externos.

En determinadas especies animales, el sueño representa una respuesta a las exigencias ambientales, y así encontramos especies que hibernan en los fríos meses de invierno para despertar con las cálidas temperaturas primaverales. Sin embargo el hombre alterna los periodos de sueño-oscuridad con los de vigilia-luz.

Que el sueño es necesario parece comprensible por todos, cuando no descansamos bien nuestro rendimiento es menor, nos sentimos cansados, fatigados más ansiosos e irritables. La función

restauradora del sueño es fundamental en nuestras vidas.

De forma general el sueño se divide en dos periodos:

Sueño REM: es el sueño con movimientos rápidos oculares.

Comprende el 20-25 % del sueño total.

Se caracteriza por actividad en electroencefalograma (EEG) de bajo voltaje con ondas theta. Es la fase de sueño activo.

En un 80 % de las ocasiones en que uno se despierta estando en fase REM, recuerda el sueño, mientras que solo en un 5 % de las ocasiones puede llegar a explicarlo si se despierta en la fase no REM (NREM).

Sueño NREM: se divide a su vez en cuatro fases:

Fase I: es la transición entre vigilia y sueño. Comprende el 5 % del sueño total. Se caracteriza por bajo voltaje en el EEG y actividad tónica en el electromiograma (EMG).

Fase II: es la primera fase del sueño propiamente dicha. Se llama fase de sueño lento superficial. Comprende el 45 % del total. Persiste bajo voltaje en el EEG en el que se intercalan "husos de sueño" y "complejos-K".

Fase III y IV: es el sueño lento profundo. Comprende el 20-25 %. Existe alto voltaje en el EEG con ondas delta.

Se llama ciclo de sueño al intervalo comprendido entre el inicio de un episodio REM y el siguiente. De forma esquemática podemos resumirlo así:

El sujeto pasa primero por una fase de relajación y entra en un periodo fase I, seguido de una fase II y sueño profundo. Este periodo NREM tiene una duración media de 90 minutos.

El primer periodo REM se produce a los setenta-cinco minutos después del inicio del sueño; dura unos 5-10 minutos y es el menos intenso de la noche. A medida que avanza la noche estos periodos se van alargando hasta predominar al final de ésta.

El sueño lento profundo predomina al principio de la noche para luego ir acortándose a medida que pasan los ciclos, pudiendo incluso desaparecer en el último.

Dependiendo de la duración del sueño se pueden observar hasta 4-6 ciclos cada noche.

Las fases del sueño no son tan rígidas y en verdad se intercalan entre sí. Por otra parte, el sueño es interrumpido frecuentemente por movimientos del cuerpo y por fases de vigilia corta que después no pueden ser recordadas.

El nivel de vigilia al despertar bruscamente el individuo varía según sea en sueño REM o en sueño delta. En el primer caso, el sujeto se muestra lúcido después de despertar; en cambio, si es durante el sueño delta, se muestra confuso, mal coordinado y reaccionando escasamente a estímulos.

El sueño modifica sus patrones a lo largo de la vida:

El recién nacido duerme aproximadamente el 70 % del día y el sueño REM ocupa la mitad de ese porcentaje. A partir de los diez años de edad el sueño REM disminuye hasta ocupar un tercio del total.

El sueño del anciano se caracteriza por una fragmentación, es decir, una dificultad en mantenerse dormidos a lo largo de la noche^[124].

Esta fragmentación hace que los periodos de vigilia nocturnos aumenten hasta un 12-25 % del tiempo dedicado al sueño y que el anciano deba incrementar las horas dedicadas al sueño para así poder conseguir un nivel de descanso similar al que conseguía con menos horas cuando era joven^[125].

La latencia de sueño no aparece habitualmente alargada, pero sí es frecuente la aparición de

despertares precoces y la imposibilidad de volver a conciliar el sueño a continuación.

En general se acepta que el sueño de ondas lentas o profundo disminuye con la edad, a partir de los 40 años disminuye progresivamente la proporción de estadio IV que puede llegar a desaparecer totalmente a partir de los 70 años, mientras que el estadio III puede mantenerse algo más^[126].

Considerando el papel fundamentalmente reparador de funciones biológicas de los estadios III y IV, es comprensible que su disminución en los ancianos constituya otra causa, junto a la fragmentación del mismo, de la falta de efecto recuperador del sueño en la vejez^[127].

La proporción de sueño REM se mantiene relativamente con la edad, lo que cambia es su distribución a lo largo de la noche. El primer REM aparece más precozmente y es de mayor duración que en jóvenes debido probablemente a la menor proporción de sueño lento profundo en el primer ciclo de sueño.

Desaparece también su incremento progresivo a medida que se suceden los ciclos de sueño^[128].

Esta desestructuración del sueño nocturno, se acompaña de dificultad para mantener el estado de vigilia durante el día y empuja a recurrir a las siestas y cabezadas diurnas.

¿Realmente es tan importante el insomnio entre nuestros mayores?

Se calcula que más de la mitad de las personas mayores que viven en su domicilio y hasta los dos tercios de los que padecen enfermedades crónicas están afectadas por trastornos del sueño. Esta prevalencia de insomnio con la edad hace que se haya convertido en uno de los problemas de salud más frecuente en nuestros días y la tercera queja en las consultas de atención primaria más frecuente, tras las cefaleas y los trastornos gastrointestinales.

De forma paralela, estas quejas de insomnio se han visto acompañadas de un incremento en el uso de

hipnóticos, casi siempre consumidos de forma regular y prolongada en el tiempo.

Los ancianos toman hasta un 45 % de todas las prescripciones de hipnóticos sedantes.

¿Cuál es la causa del insomnio del anciano?

El sueño, como otras variables orgánicas y psicofisiológicas, sufre cambios importantes con el paso del tiempo.

En el anciano, a parte de las causas fisiológicas, se dan una serie de circunstancias que lo hacen especialmente propenso a sufrir este trastorno:

Causas orgánicas: dolor, prurito, fiebre, neoplasias, infecciones, trastornos vasculares, cardiopatías, trastornos intestinales, endocrinos, metabólicos, problemas respiratorios, clínica urinaria, trastornos neurológicos, reflujo gastroesofágico, etc.

Causas farmacológicas: bloqueadores de metildopa, reserpina, anfetaminas, cafeína, simpaticomiméticos, teofilinas, ansiolíticos, hipnóticos, opiáceos, antidepresivos, corticoides, citostáticos, cimetidina, diuréticos, IMAO, etc.

Causas psiquiátricas: ansiedad, depresión, demencia, esquizofrenia, manía, etc.

Causas ambientales: calor o frío excesivos, cambios de horario, ruido, "compañero de habitación", etc.

Causas sociales: soledad, aislamiento que potencian una mala higiene del sueño y condicionamientos negativos.

Es decir, gran parte de nuestros mayores se encuentran en situaciones de soledad, con un tiempo a lo largo del día que no suelen rellenar totalmente con actividades, que probablemente contribuye a una mala higiene del sueño con frecuentes cabezadas diurnas. Además suelen tener pluripatología que a menudo les provoca síntomas tales como dolor, disnea, nicturia que interfieren en el descanso y además toman fármacos que no son favorecedores

del mismo. Pueden sufrir sintomatología ansiosa o depresiva y en algunos casos a todo esto se le puede añadir un "compañero de habitación" poco tranquilo o roncador que termina por cerrar el círculo vicioso del insomnio. Aunque esta "fotografía" puede parecer algo exagerada, es la expresión de una realidad. No se debe minimizar el trastorno de sueño en el anciano, porque la confluencia de estos elementos junto a los cambios en el patrón fisiológico lo hacen especialmente vulnerable a él.

Lo que no se sabe con certeza es si este patrón fisiopatológico se debe a las consecuencias de un programa biológico, involutivo e individual o si es reflejo del envejecimiento de estructuras neurológicas en los mecanismos de regulación del sueño como podrían ser alteraciones a nivel de la retina, núcleo supraquiasmático y la glándula pineal. Picos nocturnos de melatonina muy bajos o retardados han sido descritos en sujetos ancianos con trastornos de sueño [128-131].

Parece lógico pensar que si la melatonina está implicada en los ritmos circadianos y sus niveles están muy disminuidos en el anciano [54], que es en el grupo etario con mayor prevalencia de trastornos de sueño, ésta tenga una labor inductora-favorecedora del sueño.

El primero en advertir el carácter sedante de la melatonina entre sus pacientes fue el propio Lerner en el año 1960 [5] administrando lo que hoy sería una megadosis de 200 mg. A partir de aquí la literatura científica, como comentaré en un apartado posterior, se ha ido enriqueciendo con experiencias y ensayos controlados que apoyan lo que ya observó Lerner.

1.3.2. RITMO CIRCADIANO

La melatonina puede considerarse como un sincronizador interno que facilita la adaptación del organismo a las modificaciones ambientales. Esto es gracias a que su patrón de secreción presenta un marcado ritmo circadiano consiguiéndose niveles superiores durante la noche.

Cuando se realiza un viaje transoceánico se experimentan sensaciones molestas (jet-lag) que no son más que la desincronización del reloj interno con el mundo exterior.

Se ha ensayado ampliamente la administración de melatonina exógena para combatir y resincronizar rápidamente el ritmo endógeno a la nueva situación [132, 133].

Si se considera a la melatonina como la gran sincronizadora entre nuestro mundo interior y el exterior, la gran cuestión es a través de qué mecanismos se consigue esto. La respuesta podría estar en parte en la regulación que ejerce sobre distintos componentes del sistema endocrino [134].

Algunos trastornos afectivos se acompañan de ritmos circadianos anormales, es el caso del trastorno depresivo endógeno o el desorden afectivo estacional (SAD).

Bajas concentraciones séricas nocturnas de melatonina se han encontrado en pacientes con depresión [135]. Pacientes afectados de SAD presentan con bastante frecuencia la triada de aumento de peso, gran apetencia por los carbohidratos e hipersomnía con un retraso en la fase de secreción de melatonina [136] por lo que se propuso como tratamiento fototerapia a primera hora de la mañana.

Se ha visto también que los pacientes que sufren anorexia nerviosa tienen niveles anormalmente elevados de melatonina que podría ser la causa de los fallos que se producen a nivel del eje neuroendocrino-reproductor. Si esto es así nuevamente estaría justificada la fototerapia que disminuye la producción y secreción de melatonina.

1.3.3. MADURACIÓN SEXUAL Y REPRODUCCIÓN

A principios de los años 60 [137] se encontró que la melatonina producía un ligero retraso en el desarrollo ovárico de las ratas. En 1976 Tamarkin et al [138] demostraron su capacidad para suprimir totalmente el

eje neuroendocrino-reproductor en hámsteres sirios (*Mesocricetus auratus*).

En especies como el hámster turco (*Mesocricetus brandti*), la presencia de la pineal y la melatonina son esenciales para mantener la actividad reproductora (efectos progonadotróficos).

A la vista de estos hallazgos desempeña labor tanto pro como antgonadotrófica, por lo que para muchos autores su función es de mediador entre el fotoperiodo y la actividad reproductora. Sin especificar su función predominante.

En los meses de otoño e invierno al ser las noches más largas y existir mayor producción de melatonina su acción sería predominantemente antgonadotrófica. Por el contrario en primavera y verano al ser los días más largos se restablece la función gonadal [139].

Los humanos no tienen una reproducción estacional, pero sí se ha visto en zonas de distribución geográfica de gran latitud, donde las diferencias estacionales son más evidentes, un mayor número de concepciones durante los meses de verano [52, 123].

El hecho de coincidir temporalmente la disminución drástica en la producción de melatonina con la aparición de la pubertad ha sido objeto de estudio desde hace muchos años. Se acepta que la pineal ejerce una acción inhibitoria sobre la función reproductora mucho más evidente en la etapa prepuberal provocando un freno sobre la actividad del eje sexual. Algunos autores defienden que la relación entre la pineal y la función reproductora es más compleja y opinan que el efecto final de la melatonina estaría en función del clima hormonal previo del individuo e incluso niveles de masa corporal crítica por debajo de las cuales el generador de hormonas liberadoras de gonadotropinas (GnRH) quedaría desinhibido [140].

De hecho la presencia de tumores en la glándula pineal que cursan con hiperproducción de melatonina, pueden provocar retrasos en la maduración sexual [141]. Lo contrario ocurre en tumores que pierden la capacidad de producción o cuando hay destrucción de la pineal.

En la amenorrea de origen hipotalámico o en el hipogonadismo hipotalámico se observan niveles nocturnos de melatonina elevados [142].

También se ha implicado a la melatonina en la esteroidogénesis intraovárica al estimular la síntesis de progesterona por las células de la granulosa-luteínica *in vitro* [143]. Se ha comentado ya la existencia de melatonina en el líquido folicular ovárico [110] y que las células de la granulosa tienen receptores para ella [82].

1.3.4. OTRAS HORMONAS

La mayoría de los estudios apuntan hacia un efecto inhibitorio de la melatonina sobre el **eje tiroideo** aunque los resultados siguen siendo contradictorios. Su efecto es a nivel tanto hipotámico como hipofisario disminuyendo la liberación de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) y la hormona estimulante del tiroideo (TSH) [144-147].

El mecanismo de acción es lo que está aun por dilucidar, podría tratarse de una acción de melatonina a nivel del hipotálamo anterior o a través de otra sustancia mediadora asumiendo que la melatonina interfiere con un mecanismo serotoninérgico en el control de los factores de liberación hipotalámicos [148].

Otras experiencias clínicas en adultos sanos tanto antes como tras privación de sueño no muestran cambios en los niveles de melatonina ni en los de TSH [149].

Del mismo modo los hallazgos que relacionan a la melatonina con la **hormona de crecimiento** no son uniformes. Para algunos autores la melatonina aumentaría tanto los niveles de la hormona de crecimiento (GH) como los de factor de crecimiento (IGF-I) inhibiendo la liberación de somatostatina por el hipotálamo [150].

La relación funcional con el **eje hipofiso-adrenal** es más compleja de lo que en principio puede pensarse:

La glándula pineal parece ejercer un efecto inhibitorio sobre la adrenal por los hallazgos en la glándula tras la pinealectomía (cambios estructurales y aumento de actividad) lo cual hace pensar la relación inversa entre los niveles de melatonina y cortisol [151]. Sin embargo no hay una unanimidad a este respecto por los resultados de distintos ensayos, que no encuentran ni siquiera relación entre ambas [152-155].

En consecuencia, y a la vista de los resultados, parece que en situaciones de normalidad no existe una clara relación entre melatonina y eje hipofisoadrenal pero sí en situaciones patológicas [153, 154, 156] como se ha visto en obesidad, hiperprolactinemia, hiperandrogenismo [157, 158].

La síntesis y secreción de melatonina está modulada por receptores adrenérgicos α_1 , α_2 y β_1 , por un mecanismo anteriormente expuesto en el apartado de síntesis y regulación.

Las respuestas ante situaciones de estrés de la glándula pineal, podemos diferenciarlas en dos apartados: melatonina y estrés agudo y melatonina y estrés crónico. En respuesta a un estímulo estresante de forma aguda se observa un aumento significativo, tanto en modelos animales como humanos, de la síntesis y secreción de melatonina en un intento de lo que podríamos considerar como compensatorio, como regulador del desorden interno ocurrido por la calidad de neurotransmisor inhibitorio de la melatonina [159-162].

En respuesta a un estrés crónico o mantenido como se ha visto en niños afectados del Síndrome de carencia afectiva, existe, sin embargo, un agotamiento de la respuesta pineal, produciendo una menor secreción de nuestra hormona [159] y ¿por qué no? una mayor susceptibilidad a noxas o agresiones externas.

Por otro lado hemos de reconocer que resulta tremendamente difícil poder reproducir uniformemente las situaciones de estrés que antes comentábamos y la respuesta a las mismas; la agresión puede ser muy distinta (psíquica, física, quirúrgica...) la condición ambiental puede cambiar, el momento del día, producción circadiana de sustancias implicadas, etc.

A la vista de todo esto es prudente concluir que la relación pineal hipofisio-adrenal es compleja y que en base a los datos publicados, se le confiere a la melatonina una acción reguladora o moduladora de desórdenes internos.

1.3.5. **ANTIENVEJECIMIENTO**

La disminución de la concentración nocturna de melatonina en sangre que ocurre con la edad ha llevado a muchos investigadores a sugerir que la melatonina tiene un papel en el envejecimiento y en las enfermedades relacionadas con la edad.

La melatonina podría proporcionar protección contra el envejecimiento atenuando los efectos del daño celular inducidos por los radicales libres o estimulando el sistema inmune o simplemente sincronizando los ritmos circadiano que se pierden con la edad y que podrían ser la causa del deterioro generalizado de la salud.

En los últimos años ha aparecido gran cantidad de bibliografía que relaciona la pineal tanto con el proceso del envejecimiento como con la aparición de enfermedades relacionadas con la edad [163-169].

Pero la glándula pineal también envejece, al tener un origen neuronal posee una capacidad autorregeneradora débil; como consecuencia se va reduciendo el número de pinealocitos, se produce en ella un proceso de calcificación no degenerativo que, junto a la reducción de la capacidad simpática, tienen como resultado una insuficiencia progresiva de su capacidad metabólica [170, 171].

Esta insuficiencia pineal tanto en humanos como en animales, se traduce en una disminución de la amplitud del ritmo secretor, de forma que la diferencia entre las concentraciones diurnas y nocturnas puede ser prácticamente imperceptible [54, 55, 116, 163, 172-176]. Esta caída en los niveles nocturnos también queda reflejada en la excreción urinaria del sulfato de 6-hidroximelatonina, su principal metabolito.

A medida que se ha ido avanzando en la experimentación, van apareciendo nuevas hipótesis

que tratan de relacionar y justificar el papel antienvjecimiento de la melatonina. Probablemente todas sean válidas y el mecanismo responsable no sea uno solo ni excluyente del resto. A continuación se resumen las principales teorías:

a) Teoría inmunoestimulante

Maestroni añadió melatonina por la noche al agua que bebían a un grupo de ratones. Al otro grupo le ofreció agua sin melatonina. Las condiciones ambientales y alimentación fueron las mismas para ambos grupos. A los 5 meses, un grupo presentaba los signos externos del envejecimiento (pérdida de peso, lentitud motora, alteraciones en el pelaje...) mientras que el otro grupo se mantenía ágil y con buen estado ponderal. Un mes más tarde el grupo control comenzó a morir y en el grupo intervención se consiguió una supervivencia un 20 % más allá de lo usual. Maestroni et al apuntan que esta mejora de la supervivencia guarda relación con la capacidad inmunoestimulante del indol [164].

b) Teoría sincronizadora de las funciones hormonales

Pierpaoli et al [177], apuntaban que la insuficiencia pineal con el envejecimiento provocaba un desajuste interno que alteraba todas las funciones neurohormonales conduciendo a un declive funcional global y en última instancia a la muerte. El tratamiento con melatonina restauraba los sistemas adaptativos del organismo frenando esta cascada de desastres. El mismo Pierpaoli realizó un trasplante cruzado de pineal [178]. A ratones jóvenes les trasplantó una pineal de ratón viejo y viceversa. Los ratones jóvenes trasplantados vivieron dos terceras partes de la duración normal de vida, mientras que los viejos vivieron casi la mitad más de lo esperado.

En esta misma línea, Armstrong y Redman [168] apuntan que la pérdida del ritmo secretor de melatonina impide mantener estables a los ritmos circadianos dando lugar a una cronopatología que terminaría con la muerte celular.

c) *Estabilización del ritmo circadiano*

Estos mismos autores ^[168] más que un desajuste hormonal, apuntan a que el envejecimiento se debe en primera instancia a la pérdida del ritmo circadiano, aunque eso traiga como consecuencia alteraciones neurohormonales. El tratamiento con melatonina restauraría este ritmo, retrasando la cronopatología derivada de esta desincronización interna.

d) *Envejecimiento programado genéticamente "Hayflick"*

Kloeden et al ^[179] proponen que el envejecimiento viene determinado genéticamente. La melatonina actuaría como reloj de arena informando al organismo de la "cuenta atrás" al pasar el tiempo. La disminución de los picos nocturnos de melatonina no sería más que una forma de transmitir al organismo la "edad" del mismo.

e) *Capacidad regeneradora*

Para Grad y Rozancwaig ^[180] la capacidad anti-envejecimiento de la melatonina radica en su capacidad regeneradora. Atribuyen a la pineal capacidad para secretar también serotonina a la que otorga capacidad pro-envejecimiento. Con la disminución de la secreción de melatonina el índice melatonina/serotonina disminuye ya que los sistemas serotoninérgicos no cambian de forma tan importante con el envejecimiento ^[181, 182].

f) *Capacidad antioxidante*

La capacidad antioxidante de la melatonina se detallará más adelante, así como la teoría que sustenta que el envejecimiento y algunas enfermedades relacionadas con la edad, se producen por el daño acumulado debido a la acción de los radicales libres (RL). Reiter y también Poeggeler ^[183-185] explican que precisamente la gran capacidad antioxidante de la melatonina es la que protege frente al envejecimiento y que un declive en la función pineal se traduce en daño oxidativo y muerte celular. La melatonina no es el único sistema antioxidante del

organismo pero es el único que se ha visto que disminuye tan drásticamente con la edad ^[186].

1.3.6. **INMUNOMODULACIÓN**

De los primeros en referenciarlo fue Maestroni ^[164] al observar la existencia de una reducción de la glándula tímica tras la pinealectomía en animales de experimentación. Al seguir investigando en ello probaron a inyectar el virus de la encefalomiocarditis a ratones, a la mitad de los cuales les había inyectado previamente melatonina. El resultado fue que tan solo el 6 % de los tratados con melatonina fallecían mientras que en el grupo de los no tratados fallecieron el 80 % y además de forma precoz ^[164].

Hay muchas evidencias de que la melatonina tiene una función fundamental como agente modulador de la función inmune ^[187].

En individuos sanos la melatonina tiene poco efecto sobre el sistema inmune. En estados de inmunodepresión la melatonina parece aumentar la respuesta inmune. Ben-Natham et al ^[188] demostraron como este papel inmunopotenciador se ponía de manifiesto de forma más evidente en animales viejos en los cuales las cantidades de melatonina de forma fisiológica disminuyen y donde las probabilidades de contraer infecciones son mucho más elevadas.

En el cáncer la melatonina aumenta la inmunidad natural, favorece la regeneración de progenitoras en la médula ósea tras la quimioterapia, aumenta la actividad de Interleukina-2 (IL-2) y mejora la supervivencia ^[189-191] así como la caquexia tumoral al disminuir los niveles de factor de necrosis tumoral (TNF) ^[192].

¿Cómo consigue la inmunomodulación? No hay un solo mecanismo atribuido, se postula que su acción inmunomoduladora podría estar mediada por:

Su *relación con el sistema opioide*: en algunas experiencias el efecto inmunoestimulador es abolido por la administración de naltrexona ^[193, 194]. La melatonina también estimula la liberación de péptidos opioides por los linfocitos T-Helpers activados ^[195].

Acción mediada por linfocinas: la melatonina estimula la producción de IL-2 y μ -interferón (INF). Ambos estimulan a su vez la actividad de los "natural killer" (NK) [196].

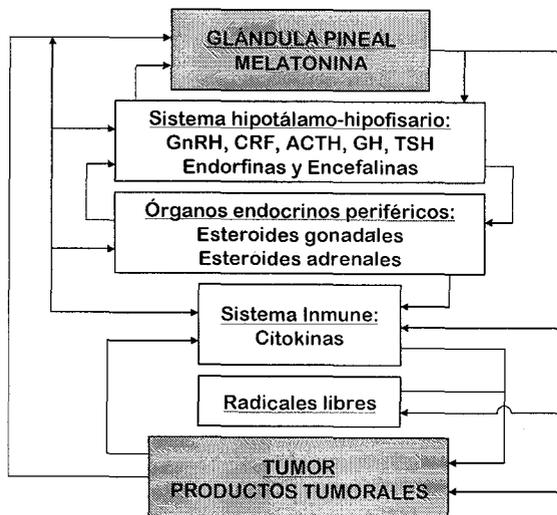
Acción directa sobre sitios de unión con el tejido linfoide [197].

Acción neutralizadora de radicales libres [198].

Tabla.2.- EFECTOS DE LA MELATONINA SOBRE EL SISTEMA INMUNE

Parámetro	Mecanismo	Efecto	Referencias
↑ células tumoricidas	Monocitos activados, >present Ag por Macrófagos, >tox celular	Necrosis tumoral	[199]
↑ respuesta primaria AC	Opioides? Antag por naltrexona	Potencia inmunidad Ac-dep	[193]
↑ IL-1	Monocitos estimulados	Pot resp fase aguda	[199]
↑ IL-2	Monocitos estimulados	Multipli linfoT, estímulo NK, estímulo linfo B, estímulo monocitos	[200]
↑ cel. Inmunes por IL-2	Requiere la presencia de IL-2 para ser inmunoestimuladora	↑ linfo, CD25, NK y eosinofilos	[201]
↑ IL-4	Secretada por T4Helpers estimulados por melatonina	Hematopoyesis aumentada	[202]
↑ opioides	Secretado por cel T estimuladas por melatonina	Contrarresta inmunosupresión por estres o corticoides	[203]
↑ TNF α	Secretado por linfocitos estimulados por melatonina	Toxicidad selectiva cel tumorales	[204]
↓ TNF α	Inhibido por melatonina	Menor caquexia cancerosa	[205]
↑ INF γ	Secretado por linfo estimulado por melatonina	Incrementa la producción de melatonina por monocitos	[206]
↓ IGF-1	Por descenso de transcripción del gen?	Menor crecimiento tumoral	[207]
↑ afinidad recept timicos para esteroides adrales.	¿?	Modula respuesta inmune. Contrarresta involución tímica por estres o esteroides	[208]
Potencia VIP	↑AMPc en linfo	Regula función inmune	[209]
IL-6	Monocitos estimulados. Mecanismo nuclear.	Regulación de síntesis de IL-2 e IL-6	[96, 210]
↑ IL-12	Linfocitos activados Th 1	↑ respuesta Inmune	[211]

Fig.10.- RELACIONES ENTRE GLÁNDULA PINEAL (MELATONINA) Y EL SISTEMA INMUNE



1.3.7. ANTIOXIDANTE

Uno de los principales inconvenientes del metabolismo aeróbico es el estrés oxidativo, que se origina como consecuencia de la producción de radicales libres al transformar los alimentos en energía.

La utilización de oxígeno por los organismos vivos provoca lesiones celulares cuyos efectos se van acumulando con la edad, es la paradoja de la utilización del oxígeno. Los efectos de la lesión oxidativa se producen por moléculas de éste, que al ser utilizadas por el organismo se convierten en intermediarios reactivos de oxígeno que interactúan con biomoléculas de todos los tipos: lípidos, proteínas, ácidos nucleicos...

La formación de estos radicales libres debe ser contrarrestada por agentes antioxidantes. De no ser así los radicales provocan lesiones intra y extracelulares.

Estos mecanismos intrínsecos opuestos a la acción antioxidante se conocen como "capacidad antioxidativa del organismo".

Los antioxidantes neutralizan directamente a los radicales libres o bien limitan su actividad. Estos dos sistemas opuestos están habitualmente equilibrados, sin embargo bajo condiciones de estrés y a lo largo del proceso normal de envejecimiento la actividad oxidante puede superar a la antioxidante, el resultado de esto no es más que la lesión oxidativa.

El descubrimiento de la melatonina como agente antioxidante ha abierto un nuevo campo en la investigación científica médica y biológica. La característica estructural de la melatonina que la hace actuar como un potente neutralizador de radicales libres incluye el grupo metilo en posición 5 del grupo indol, y el grupo acetilo.

Clásicamente se distinguen dos modos de protección contra los radicales libres:

- Uno basado en un **sistema enzimático de defensa** que incluye a la superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPX). La SOD permite la dismutación del ion superóxido en peróxido de hidrógeno, cuya acumulación se evita por el sistema de CAT/GPX, que lo transforma en agua y oxígeno molecular. Cuando estos sistemas fallan o se saturan resulta una producción excesivamente alta de iones superóxido y de peróxido de hidrógeno, que no es totalmente detoxificado dando lugar al radical hidroxilo que es altamente tóxico.
- El otro, se denomina **depuradores de radicales libres**: es un sistema paralelo al primero que enlentecen el ritmo de producción de dichos radicales. Se localizan tanto en el citosol (glutatión, ácido ascórbico) como en las membranas (atocoferol, vitamina A).

¿Cuáles son las consecuencias del estrés oxidativo?

1.- Daño DNA: el radical hidroxilo (OH) daña el DNA modificando su base, lo que da lugar a procesos mutagénicos y carcinogénicos.

2.- La mayoría de las proteínas dañadas por los RL son enzimas, lo que conlleva una alteración de su

función. Las proteínas dañadas por la oxidación se van acumulando estimándose que alrededor del 30-50 % del total de las proteínas celulares están dañadas en la vejez.

3.- Peroxidación lipídica: consiste en la destrucción oxidativa de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA). Es un proceso incontrolado y autocatalítico de autooxidación que termina con la formación de hidroperóxidos lipídicos y aldehídos. Las membranas biológicas y las lipoproteínas son muy vulnerables a este fenómeno ya que contienen grandes cantidades de PUFA.

Melatonina: potente antioxidante tanto in vitro como in vivo.

La melatonina actúa como antioxidante a través de la donación de un electrón.

In vitro es un eficaz depurador del radical hidroxilo, es 5 veces mejor que el glutatión y 15 veces que el manitol.

Al detoxificar el radical hidroxilo se transforma en un radical catión indolil de muy baja toxicidad. Este radical entonces depura dióxido y en el proceso se convierte a N-acetil-N-formil-5-metoxikinurenamina. Todo esto la convierte en un depurador ideal, ya que el radical resultante es de baja toxicidad, a su vez depura al dióxido que es precursor de muchos de los radicales hidroxilos generados in vivo.

En todos los sistemas in vitro en que se comparó la efectividad de la melatonina y otros antioxidantes conocidos, la melatonina demostró ser más eficaz en la neutralización de los RL [186, 212-215].

Su carácter lipo e hidrosoluble garantiza su fácil traspaso de las membranas celulares para entrar en el citosol como también el acceso a compartimentos subcelulares sin necesitar una molécula transportadora [86, 163].

Estudios inmunocitoquímicos [216] y otros realizados con radioinmunoensayo [217] ponen de manifiesto altas concentraciones nucleares de melatonina, que incluso pueden ser más altas que las sanguíneas.

Esto relaciona de alguna forma a la melatonina con el DNA otorgándole su capacidad protectora. Lo que aun está por determinar es el sitio específico de unión con el DNA. Se sabe que el radical hidroxilo solo produce daño a pocos Amstrong de donde es originado [218], por eso, para que la melatonina o cualquier otro antioxidante proteja al DNA del radical hidroxilo debe estar muy íntimamente relacionado con el nucleótido.

Tan et al, en 1993 [219]; utilizaron un agente químico carcinogénico; el safrol, que produce graves lesiones sobre el DNA, fundamentalmente a nivel de hígado.

En ratas tratadas con safrol (300 mg/kg), después de 24 horas se produjo una lesión masiva a nivel del DNA hepático. Cuando a las ratas se les inyectó una cantidad mucho menor de melatonina (0,2 mg/kg, dosis total) 30 minutos antes y en intervalos de tiempo después de la administración de safrol, la lesión en el DNA hepático disminuyó significativamente en un 41 %; cuando se les dobló la dosis de melatonina (0,4 mg/kg), la cantidad de DNA lesionado en el hígado presentó una caída del 99 % con respecto al observado en aquellos animales tratados sólo con el agente carcinógeno.

Por lo tanto aún siendo la dosis de melatonina mucho menor (1.500-750 veces) que la de safrol, el indol proporciona protección al DNA frente a la lesión provocada por radicales libres.

Esta conclusión se apoya en más datos del estudio. Algunas de las ratas tratadas con safrol fueron además pinealectomizadas, con lo cual se produjo una disminución de las concentraciones de melatonina nocturna y desapareció la ritmicidad día-noche. La pérdida de la principal fuente de melatonina incrementó la lesión nuclear inducida por safrol. Finalmente cuando a las ratas pinealectomizadas se les administró melatonina, la lesión sobre el DNA hepático descendió en un 70 %.

Como conclusión Tan et al proponen que la melatonina, tanto farmacológicamente como fisiológicamente, actúa antagonizando la lesión tisular inducida por radicales libres.

Abe et al en 1994 [220] observaron cómo el efecto de la melatonina contrarresta la aparición de cataratas tras la administración de sulfoximina de butionina (inhibidor de la síntesis de glutatión) a ratas recién nacidas.

Del mismo modo la peroxidación lipídica inducida in vivo por diferentes drogas (paraquat, lipopolisacáridos bacterianos) es prevenida por la melatonina [221, 222].

En modelos animales experimentales [223] tratados con methyl-phenyl-pyridine (MPP+), (generador de radicales libres que altera los complejos enzimáticos intramitocondriales y produce peroxidación lipídica) se provoca una degeneración nigroestriatal similar a la ocurrida en la Enfermedad de Parkinson. La administración concomitante de melatonina protege significativamente la vía nigroestriatal del efecto del MPP+.

Melatonina y neuroprotección

En el tejido cerebral la acción protectora de la melatonina se ve potenciada por otros dos mecanismos además del antioxidante comentado:

1.- Estimulación de la actividad de la GPX. Enzima fundamental de los sistemas antioxidantes de defensa intracelulares cerebrales [224].

2.- Regulación de la expresión de la p53 y p21 responsables de los procesos de apoptosis celular.

3.- Inhibe la "excesiva" excitabilidad celular estimulando los mecanismos inhibidores (complejo GABA / BDZ, péptidos opioides) e inhibiendo los mecanismos excitadores (glutamato y receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA)) [221, 222].

Podríamos resumir diciendo que la melatonina es un potente antioxidante y que es altamente específica sobre el radical hidroxilo que es el más tóxico de todos los RL. Su mecanismo es doble: neutralizando y eliminando RL y también estimulando a la enzima antioxidante glutatión peroxidasa. Tiene facilidad para cruzar barreras morfofisiológicas, y entrar en las células y compartimentos subcelulares

sin necesidad de molécula transportadora explicando así su asombrosa ubicuidad.

1.3.8. **ANTITUMORAL**

Hay evidencias por estudios experimentales de que la melatonina influye en el crecimiento de tumores espontáneos o inducidos en animales.

La pinealectomía aumenta el crecimiento de tumores y la administración exógena revierte este efecto. Hablaríamos por tanto de una acción oncostática de la glándula pineal.

En modelos experimentales hay evidencias que indican que tanto la pinealectomía como la administración de melatonina "in vivo" e "in vitro" se relacionan con el crecimiento de tumores malignos. Del mismo modo también se han descrito trastornos en la producción de melatonina en pacientes con cáncer tanto en el pico nocturno como en ritmo de secreción.

El mecanismo exacto por el que se produce este efecto oncostático no es conocido, se pueden destacar aspectos de mayor interés:

- Por **efecto celular directo** a través de influencia en el ciclo celular, vía estrogénica, sobre factores de crecimiento, interaccionando con la calmodulina y tubulina.
- Una posibilidad es su **actividad antiproliferativa** [225], concentraciones fisiológicas y farmacológicas de melatonina inhiben la proliferación de líneas celulares de cáncer de mama epitelial, particularmente MCF-7 y líneas celulares de melanoma maligno [226, 227].
- También podría ser por **modulación de receptores de las células tumorales**. Se observó que disminuía la expresión de receptores estrogénicos con una dosis específica y de modo tiempo dependiente en las células de cáncer de mama MCF-7 [228]. Por tanto su efecto antiproliferativo parece deberse a su capacidad de inhibición de la

actividad mitogénica de estrógenos y también a su capacidad como bloqueante de la acción mitogénica de factores estimulantes de crecimiento.

- **Acción indirecta antioxidante.** Al ser un potente depurador de radicales libres, actúa como escudo para el DNA frente al daño producido por el estrés oxidativo [88].
- **Acción indirecta inmunoestimuladora.** Otra posibilidad es que ejerza esta actividad antimitótica por su acción inmunomoduladora. En animales, la melatonina aumentó la respuesta inmune por incremento en la producción de citocinas derivadas de las células T-colaboradoras (IL-2). Además en la médula ósea de ratones, protege frente a la apoptosis al aumentar la producción de factor estimulante de colonias por los granulocitos y macrófagos [206].

1.4. Potencial Terapéutico

Cada vez son más las posibles aplicaciones de la melatonina gracias al número creciente de ensayos clínicos con resultados satisfactorios.

1.4.1. JET LAG

Cuando cambiamos de zona horaria, los ritmos circadianos tardan un tiempo en ajustarse al nuevo ciclo luz/oscuridad. El cambio conlleva una desincronización entre el ciclo sueño-despertar y el ritmo circadiano y causa síntomas tales como insomnio, somnolencia durante el día, trastornos gastrointestinales y cansancio. Ya que la melatonina es capaz de ajustar los ritmos circadianos se ha propuesto como posible tratamiento.

Para determinar la dosis óptima de melatonina en el alivio de los síntomas asociados al jet-lag [133] se ensayó en un estudio comparativo, randomizado a doble ciego con 320 voluntarios que habían sobrevolado entre 6 y 8 franjas horarias. Los voluntarios recibían placebo o melatonina a distintas dosis: 0,5; 2; ó 5 mg de liberación controlada. La hora de la toma era al acostarse durante 4 días después del vuelo hacia el este. Completaban el cuestionario POMS Profile of mood estate, y la escala de sueño de Karolinska durante tres días previos al vuelo y durante los cuatro posteriores. La liberación rápida fue más eficaz que la sostenida y la dosis óptima era de 5

mg obteniendo resultados significativos tanto en la mejora de la calidad del sueño, acortamiento del tiempo de latencia y mejora de la fatiga y síntomas asociados.

Arendt et al, en 1997 [132], distinguen entre vuelos hacia el este y oeste y proponen que en los vuelos hacia el este se debería tomar sobre las 18 horas del día de salida para adelantar la fase del ritmo circadiano y luego cuatro días post-vuelo sobre las 22-23 horas. En vuelos hacia el oeste, se tomaría a las 22-23 horas (hora local) durante cuatro días post-vuelo.

1.4.2. SUEÑO

La ingestión de melatonina favorece la inducción al sueño, así como la duración y calidad del mismo [229].

La disminución en las concentraciones de melatonina que ocurre con la edad y las desorganizaciones en los ritmos circadianos [130] pueden ser un factor causante de las alteraciones en el sueño que tan frecuentes son en el anciano y que le llevan a la toma de hipnóticos y psicotropos no exentos de riesgo para esta población cada vez más frágil. Son las mismas BDZ las que para el tratamiento del insomnio, pueden suprimir de manera paradójica el

aumento nocturno de melatonina y su ritmo circadiano de secreción [230].

Aparte del efecto hipnótico directo, la administración de melatonina puede afectar al sueño "reprogramando" el reloj interno y ajustándolo con el exterior. Administrando melatonina por la tarde se adelanta el sueño en aquellos sujetos con insomnio de conciliación [231], en ciegos logra ajustar el sueño al ciclo día-noche [232].

Se ha utilizado distinta dosis y forma de administración: tópica, intravenosa, intranasal y oral, esta última la más utilizada. Las dosis oscilan entre 0,1 mg y 9 mg, y con distinta forma de liberación; inmediata o sostenida, en forma de sistema osmótico de liberación controlada (OROS) [233]. Si la dificultad es la conciliación del sueño la mejor opción sería la de liberación rápida y si el problema es el sueño fragmentado sería la de liberación controlada [234, 235].

No hay un consenso sobre cual es la dosis óptima a utilizar, los mejores resultados se han tenido con un intervalo entre 2 y 5 mg [128, 234, 236-238].

Dosis algo mayores, 6 y 9 mg se han utilizado para mejorar el descanso nocturno en pacientes con deterioro cognitivo moderado [239].

Uno de los aspectos más importantes que se ha ensayado con respecto a la población geriátrica es la gran ayuda de la melatonina para el abandono del tratamiento con BDZ para el insomnio del mayor [240]. Se reclutaron 34 sujetos con edades comprendidas entre 40 y 90 años, con una edad media de 68 años, tomadores crónicos de BDZ; se les daba durante seis semanas placebo ó 2 mg de melatonina de liberación controlada. La primera semana siguieron con su tratamiento de BDZ, la segunda lo disminuyeron al 50 %, la tercera al 75 % y de la cuarta a la sexta lo suspendieron totalmente. Tras estas seis semanas siguieron con otras seis semanas en las que todos tomarían melatonina a la misma dosis con opción de forma personal a seguir durante seis meses más.

En el primer periodo, de los 18 que tomaron melatonina, 14 fueron capaces de abandonar totalmente las BDZ, 4 de 16 lo hicieron en el grupo de

placebo, obteniendo en parámetros de sueño mejor resultado entre los que habían tomado melatonina.

En el segundo periodo todos tomaron melatonina y 6 de los que antes habían estado con placebo lograron abandonar las BDZ. A los 6 meses de seguimiento, de los 24 pacientes que habían abandonado las BDZ, 19 mantenían buen patrón de sueño sin necesidad de retomar tratamiento con psicotropos. El 56 %, por tanto fueron capaces de abandonar las BDZ y mejorar con respecto a su alteración de sueño. Porcentaje importante, pero sin duda, más importantes son los riesgos y complicaciones (confusión, caídas...) que han podido evitarse.

No solo se ha visto eficacia de la neurohormona en el tratamiento del insomnio crónico primario, ya hemos apuntado cómo se ha empleado con éxito en los trastornos de sueño asociados a la demencia, del mismo modo su empleo en pacientes esquizofrénicos ha sido alentador.

Shamir et al [241] administraron 2 mg de melatonina a 19 pacientes con criterios clínicos de esquizofrenia según DSM-IV que presentaban trastornos severos de sueño junto a niveles bajos de melatonina. De forma estadísticamente significativa se observó mejoría tanto en el tiempo de latencia de sueño como en la cantidad de sueño total.

Del mismo modo se ha estudiado [242] qué pasa con el sueño de los pacientes críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos, la luz artificial está presente las 24 horas del día, no se alternan ciclos de luz/oscuridad y es lógico pensar que exista por ello una desincronización de los ritmos biológicos internos. Shilo et al [242] administraron 3 mg de melatonina de liberación controlada a las diez de la noche a pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos a la que habían ingresado por insuficiencia respiratoria crónica reagudizada. A un grupo dio melatonina y a otro placebo. La calidad del sueño se valoró a través de actigrafía en la muñeca. Y se demostró que el grupo tratado con melatonina mejoró drásticamente el patrón de sueño con respecto al control.

1.4.3. TRABAJOS NOCTURNOS

No existe mucha bibliografía sobre el uso de melatonina en series amplias de trabajadores nocturnos.

Los efectos sincronizadores de la melatonina pueden ser usados en el tratamiento de los desórdenes del ritmo circadiano del sueño. Estos tienen una fisiopatología común: la desincronización entre la hora del ritmo circadiano endógeno y la hora del ciclo día-noche medioambiental y/o la hora que se desea para dormir-despertar.

En el caso de los trabajadores nocturnos, el sueño puede desearse a horas inusuales, queriendo dormir a primera hora de la mañana justo cuando la iluminación ambiental y el entorno así como nuestro ritmo interno nos dice que hemos de hacer justamente lo contrario. La administración de melatonina antes de ir a dormir, tal y como describen Sack y Lewy [243] y Folkard et al [244], mejora el descanso diurno y la calidad del mismo sin provocar somnolencia en el turno siguiente de trabajo.

1.4.4. CEGUERA

Como los pacientes con ceguera total no pueden percibir el ciclo luz-oscuridad que es el mayor sincronizador del marcapasos circadiano, sus ritmos a menudo se suceden de forma independiente con un ciclo algo mayor de 24 horas.

Estudios epidemiológicos entre la población ciega demuestran como en este grupo son muy prevalentes los trastornos de sueño.

En una encuesta llevada a cabo en Inglaterra se reclutaron 388 pacientes ciegos a los que se les realizó el Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI). El 58 % tenían una puntuación mayor de 3, presentando peores puntuaciones el grupo con ausencia total de percepción lumínica (puntuación media de 8) con respecto al que mantenía alguna percepción residual (puntuación media de 6) [132].

Este ritmo independiente se ha confirmado en diversas experiencias clínicas [35, 245-248] en las que se han tomado muestras de sangre horarias durante 24 h durante varios días espaciados entre sí en voluntarios ciegos. El incremento en los niveles de melatonina estaba presente en ellos pero con un desfase de 0,3 h aproximadamente cada día. Lo mismo ocurría con el ritmo de secreción de cortisol aunque no de forma tan precisa. No obstante, no siempre se observaba este patrón, también existían sujetos "re-entrenados" con ritmos de secreción normalizados (en este subgrupo persistía el reflejo pupilar) y también existían re-entrenados pero con un pico secretor en momento atípico del día aunque estable a lo largo de los días. El patrón más frecuentemente observado fue el de ritmo independiente.

No hemos de caer en el riesgo de asegurar que todos los trastornos de sueño que ocurren en las personas ciegas son debidos a un trastorno primario.

En aquellos en los que persiste percepción lumínica aunque ésta sea mínima, hemos de pensar en todas esas otras causas que provocan insomnio en sujetos normales.

En los que no perciben nada de luz y además sufren enucleación uni o bilateral el riesgo de que sea debido a un trastorno primario aumenta hasta en un 70 %.

¿Cómo se puede re-entrenar el reloj interno sin percepción lumínica?

Turek [249] intentó re-entrenar animales ciegos forzando ciclos bien definidos de actividad física intensa y relaciones entre ellos, con otros de aislamiento. Esto fue insuficiente. Del mismo modo ocurre en humanos que están sometidos a un horario laboral, la actividad física y horarios sociales tampoco son suficientes.

La administración de melatonina parece ser lo mas aproximado y eficaz.

Sack et al [232] reclutaron a siete voluntarios con ceguera total y ritmo circadiano independiente o "free-running". Se les dio 10 mg de melatonina o placebo

una hora antes de ir a la cama durante 3-9 semanas. La duración del ritmo circadiano de secreción $24,05 \pm 0,12$ h durante la administración de melatonina era significativamente diferente que la media durante la administración de placebo $24,43 \pm 0,20$ h. Sólo un voluntario no consiguió el re-entrenamiento. La segunda parte consistía en, una vez estabilizado el ritmo circadiano, comenzar a disminuir la dosis de melatonina para observar cual era la mínima eficaz. La mínima eficaz que probaron fue la de 0,5 mg por lo que concluyen que dosis de 10 mg son eficaces para "capturar" el ritmo independiente y dosis de 0,5 mg son suficientes para el mantenimiento del ritmo una vez "capturado".

Lockley [250], Folkard [251], Lappierre [252], Palm [253], Sarrafzadeh [254], Tzischinsky [255] et al han publicado experiencias similares a las de Sack [232], también con series de casos reducidas.

1.4.5. CÁNCER

Los efectos de la melatonina se han estudiado en pacientes con cáncer, la mayoría en estadio avanzado, a altas dosis y en combinación a radioterapia (Rt) y/o quimioterapia (Qt).

Grin y Grunberger, en 1998 [256] tras estudiar a un grupo de 138 mujeres menopaúsicas, 68 de ellas diagnosticadas de cáncer endometrial, concluyen que de forma significativa los niveles de melatonina eran mucho más bajos en este grupo que en el de mujeres sin dicha patología y que podría tratarse del principio, en esta línea de investigación, para un nuevo marcador de screening.

Los efectos de la melatonina en tumores en estadios avanzados se han visto prácticamente en todas las estirpes: sólidos [190-192, 257-268], hematológicos [269-271], endocrinos [272]... consistentes en una mejora de la calidad de vida, menor progresión de los mismos y mayor tiempo libre de enfermedad. Es capaz de potenciar la acción de la IL-2, por lo que se necesitarían menores dosis de esta última y además se disminuirían los efectos secundarios de la Qt.

En este sentido se ha ensayado con dosis altas (20-40 mg/día) y han tenido buena tolerancia.

Se ha visto como a dosis de 20 mg/día se consigue disminuir los niveles de TNF, que juega un papel importante en la caquexia tumoral [192].

Algunos ensayos controlados se citan en la tabla siguiente:

Tabla.3.- EFECTOS DE LA MELATONINA SOBRE LA ENFERMEDAD TUMORAL

Tipo de tumor	Tratamiento	Supervivencia al año	Referencia
100 sólidos	52N IL-2+40mg melatonina/ 48N	22/52 vs 8/48 p<0,01	[258]
80 sólidos	25N IL-2+melatonina 40mg/39N IL-2	19/41 vs 6/39 p<0,05	[273]
50 colorectal	25N IL-2+40mg melatonina/ 25N	9/25 vs 3/25 p<0,05	[274]
60 pulmonar célula no pequeña	29N IL-2+40mg melatonina vs 31 con Qt	13/29 vs 6/31 p<0,01	[275]
63 pulmonar célula no pequeña	31N 10mg melatonina /32N	8/31 vs 2/32 p<0,01	[276]
50 metástasis cerebrales	24N 20mg melatonina día vs 26N	9/24 vs 3/26 p<0,01	[277]
30 glioblastomas	14 Rt+ 10mg melatonina/ 16N Rt	6/14 vs 1/16 p<0,01	[259]
30 recidivas melanoma	14N melatonina 20mg día/ 16N	10/14 vs 5/16 libre enferm año p<0,05	[261]

Aún debe continuarse trabajando en esta línea hasta que se pueda definir de forma más aproximada el papel de la melatonina en la patología tumoral.

1.4.6. DOLOR

Desde la antigüedad se observó que los requerimientos de analgésicos son menores en las horas de descanso nocturno.

La inyección de melatonina de forma intraperitoneal en ratas provoca un aumento en la secreción de β endorfinas y un aumento en el umbral del dolor; y su efecto antinociceptivo se antagoniza con naloxona [278].

Pang et al, en 2001 [279] aportan datos sobre el efecto sinérgico de la melatonina con morfina y diazepam y sugieren un posible papel de la melatonina como adyuvante en el tratamiento del dolor.

Nelson et al, en 2001 [280] estudiaron la respuesta de la melatonina salivar tras un estímulo doloroso agudo en 18 sujetos sanos entre 19 y 50 años. La respuesta fue bifásica. A los cinco minutos del estímulo los niveles de melatonina disminuyeron por debajo de la línea de base. Este descenso fue seguido de un ascenso. Este estudio nos demuestra la utilización de melatonina y la posterior síntesis por la glándula pineal que sigue a un estímulo doloroso.

La cefalea tipo cluster se caracteriza por episodios de severo dolor de cabeza unilateral asociado a síntomas autonómicos. Se han encontrado niveles bajos de melatonina en individuos afectados de este tipo de cefalea [281, 282].

La fibromialgia, entidad caracterizada por dolor musculoesquelético no articular, se acompaña frecuentemente de alteraciones en el patrón del sueño, fatiga generalizada y cansancio. Se han encontrado niveles de melatonina más bajos en pacientes afectados de esta patología que en los controles [283] y una respuesta beneficiosa, tras su administración, en disminución de dolor según escala visual (VAS) y mejora de ansiedad, cansancio y calidad de sueño [284].

1.4.7. APARATO DIGESTIVO

El aparato digestivo de diferentes especies animales contiene melatonina, la cual es sintetizada esencialmente por las células enterocromafines intestinales. Receptores para la hormona han sido identificados en el tubo digestivo, por lo que podría tener un papel protagonista en la fisiopatología digestiva aún por dilucidar [285].

Son abundantes los estudios que la relacionan modulando la producción de otras hormonas, modificando la producción y secreción de moco y HCO_3 [286], los procesos de absorción de alimentos o la motilidad gastrointestinal [287].

En relación con mecanismos defensivos, las posibilidades de la melatonina como agente protector son importantes: estímulo de la síntesis de hormonas gastroprotectoras; aumento del flujo sanguíneo [288]; prevención del daño observado en condiciones de isquemia seguida de reperfusión mediado por radicales libres [289].

La actividad antiulcerosa de la melatonina podría estar relacionada además de con su propia actividad "scavenger", con su capacidad de estimular la actividad de determinadas enzimas protectoras frente a los radicales libres. Datos recientes han demostrado como la melatonina reduce la severidad del daño en la mucosa gástrica tratada con AINES con caída en los niveles de peroxidación de lípidos de membrana y estímulo en la enzima detoxificante glutatión peroxidasa [290].

1.4.8. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Rapoport et al, en 2000 [291] en base a examinar sujetos con hipertensión arterial (HTA) severa concluyen que éstos alcanzan concentraciones de melatonina nocturnas más bajas que los sujetos controles.

El uso continuado de β bloqueantes para el tratamiento de la HTA [292], produce una disminución de la excreción urinaria de 6-SMEL, hecho que por

otra parte es lógico ya que la síntesis de melatonina se encuentra bajo el control de β adrenoreceptores.

Interesante es también la relación de la melatonina con los fármacos antihipertensivos del tipo antagonistas del calcio. Lusardi et al, [293], tras tratar a 47 pacientes hipertensos con 30-60 mg de nifedipino, más 5 mg de melatonina o placebo durante un mes, observaron que el grupo que había recibido melatonina experimentó de forma significativa un aumento en su presión arterial y concluyen con la hipótesis de que de alguna forma se establece una competición entre ambas sustancias que se traduce en la anulación del efecto hipotensor del antagonista del calcio.

Se ha comprobado que cuando se administra de forma conjunta melatonina con hipotensores del tipo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), monoxidina y antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II), se potencia la acción vasodilatadora pero también se recobra el ritmo circadiano de parámetros hemodinámicos, cosa que no ocurría con el agente hipotensor de forma aislada [294-296].

1.4.9. DIABETES MELLITUS

Hay una clara relación entre la peroxidación lipídica y las complicaciones de la diabetes. La hiperglucemia causa una reducción en los niveles de antioxidantes endógenos y aumenta la producción de radicales libres [297].

Cuando se induce la diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) en ratas con estreptozotocina (60 mg/kg), administrado intraperitonealmente, se produce un aumento en plasma de triglicéridos, colesterol, insulina y leptina así como una reducción en la actividad de la 5 desaturasa hepática comparado con el grupo control. La administración de melatonina (1,1 mg/día) provoca una disminución de forma significativa en la hipertrigliceridemia, insulinemia, leptinemia y restaura la actividad de la desaturasa hepática recobrándose un adecuado perfil lipídico [298].

Montilla et al, en 1998 [299] y Vural et al, en el 2001 [300], en ratas con diabetes tipo 2 inducida con estreptozotocina evaluaron estrés oxidativo monitorizando cambios en lipoperoxidasas malondaldehído (MDA) en plasma y eritrocitos y cambios en el glutatión reducido eritrocitario.

En ratas diabéticas sin melatonina se produjo un aumento de glucemia, hemoglobina glicosilada, fructosamina, colesterol, triglicéridos y lipoperoxidasas MDA, una disminución del colesterol-HDL y el contenido eritrocitario de glutatión. Con la administración de melatonina se corrigieron todos estos parámetros.

Esto ilustra el efecto protector de la melatonina frente al estrés oxidativo y la severidad de la diabetes inducida por estreptozotocina. En particular confirma: la potente capacidad antioxidante de la melatonina y la importancia del estrés oxidativo en mantener la hiperglucemia y la glicosilación proteica; dos indicadores de complicaciones diabéticas.

La melatonina disminuye el grado de peroxidación, hiperglucemia y glicosilación proteica, efecto que abre una prometedora ayuda en el tratamiento de las complicaciones de la diabetes en las cuales el estrés oxidativo juega un papel mayor o menor pero en definitiva existente.

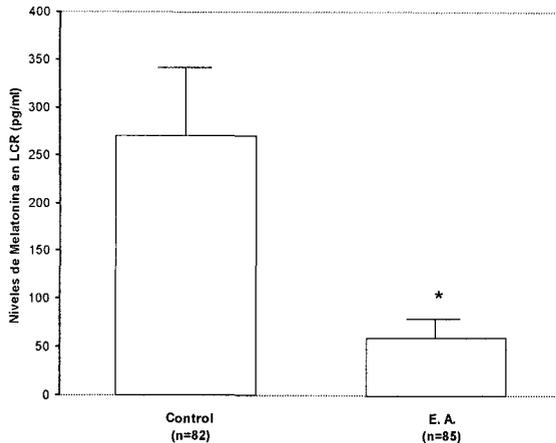
1.4.10. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Cambios en el sistema nervioso central y glándula pineal se consideran responsables no sólo de la interrupción de los ritmos circadianos en hormonas, temperatura corporal, alteraciones del sueño, sino también de los trastornos de conducta en personas mayores con enfermedad de Alzheimer (EA).

Los pacientes con demencia habitualmente sufren de trastornos de sueño, con inversión del ritmo del mismo provocando sobrecarga del cuidador. Son estas alteraciones del patrón de sueño y de conducta las que en la mayoría de las ocasiones motivan la institucionalización del mismo. Además el papel del estrés oxidativo en la cascada amiloide coloca a la

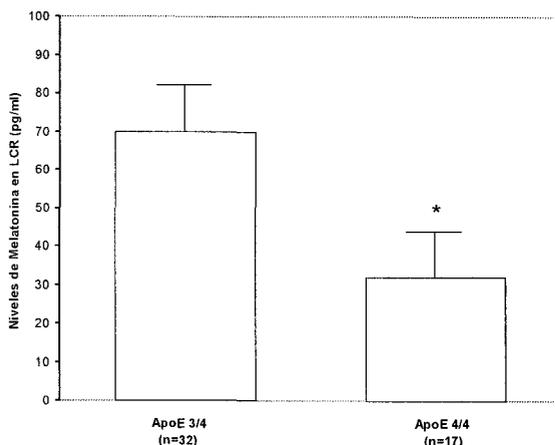
melatonina como alternativa de tratamiento al ser eficaz y potente antioxidante.

Fig. 11.- NIVELES DE MELATONINA EN LCR EN CASOS CONTROLES (n=82) Y ENFERMOS DE ALZHEIMER (n=85). *P<0,0001



Rong-yu Liu et al, en 1999 [301] basándose en autopsias de individuos con EA definida y controles, concluyeron que los afectados de EA tenían niveles 5 veces más bajos de melatonina en LCR que los controles en un estudio comparativo por edad; que los niveles de melatonina en EA presenil y senil no diferían de forma significativa, y que la disminución de melatonina no estaba en relación con la severidad de la demencia medida en la escala GDS [302] (Global Deterioration Scale). Así mismo los individuos con genotipo Apoε 3/4 tenían niveles de melatonina mayores que los de Apoε 4/4.

Fig. 12.- NIVELES DE MELATONINA EN LCR DE PACIENTES DE ALZHEIMER QUE EXPRESABAN ApoE-ε3/4 (n=32) y ApoE-ε4/4 (n=17). *P<0,02



Similares resultados obtuvieron Mishima et al, en 1999 [30] basándose en estudios comparativos de niveles sanguíneos de melatonina entre individuos afectados de EA con trastornos de sueño y controles con trastornos de sueño, concluyendo que los pacientes con EA tienen una disminución en la amplitud del patrón secretor de melatonina con respecto a los controles.

Luboshitzky et al en 2001 [304], sin embargo no encuentran diferencias significativas entre los niveles nocturnos de 6-SMEL de ancianos controles con respecto al grupo de demencia tipo Alzheimer, pero sí de ambos con respecto al grupo de adultos jóvenes. Dentro del grupo de Alzheimer, tampoco halla correlación de los niveles de 6-SMEL con el estadio de la demencia.

La administración de melatonina en dosis de 6 mg dos horas antes de acostarse mejora el descanso y la calidad de sueño en individuos con deterioro cognitivo leve, con mejoría también sobre el estado anímico y pruebas de memoria [239].

La musicoterapia aumenta los niveles sanguíneos de melatonina en pacientes con EA. La intervención con musicoterapia en sesiones de 40 minutos diarios por la mañana durante 4 semanas resultó en un aumento significativo en los niveles de melatonina sérica, que se prolongó hasta seis semanas tras su cese. Puede que el efecto relajante de la musicoterapia sea en parte debido a este incremento del indol [305].

In vitro, la melatonina como potente antioxidante, se ha mostrado eficaz frente al depósito de beta amiloide [306]. Pocos estudios sin embargo, existen en los que se pueda relacionar la administración de melatonina con el rendimiento cognitivo de individuos con demencia.

Escasos son también los estudios a más largo plazo que puedan aportar si la administración de la neurohormona interfiere en el curso natural de la enfermedad.

Cardinali et al en 1998 [307], presentan datos muy interesantes con respecto a la administración de

melatonina a más largo plazo, concretamente durante tres años, a pacientes con diagnóstico de EA en diferentes estadios. Consiguieron mejorar la calidad del sueño de forma significativa y no hallaron mejoras significativas en la puntuación final del "Minimal State Examination" ^[308] (MMSE) con respecto a la previa (la mayoría de los participantes puntuaba igual o había perdido a lo largo del estudio 1 punto). Lo que pudiera interpretarse inicialmente como una ausencia de respuesta en la función cognitiva, si contemplamos la evolución natural de la enfermedad, es todo un éxito. Si el ensayo se inició en el año 1995, por aquel entonces aun no estaban comercializados los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la evolución natural a lo largo de tres años no es mantener las puntuaciones en el MMSE sino una pérdida bastante importante. Realmente estos resultados son equiparables a los obtenidos hoy día tras la administración de los nuevos anticolinesterásicos. Más estudios deben hacerse antes de concretar cuál es el papel de la melatonina en el deterioro cognitivo: ¿Atacarlo en su propio origen, al impedir el depósito de beta amiloide?; ¿Mejorar el rendimiento al mejorar el descanso nocturno? ¿Actuar directamente a nivel hipocampal mejorando la transmisión sináptica?

Seguindo esta línea de investigación, Kentaro et al en 2003 ^[309], administraron a 9 pacientes con demencia placebo, y a 11 3 mg de melatonina. Ambos tratamientos a las 20:30 horas durante 4 semanas. Midieron características del sueño en ambos grupos con actigrafía de muñeca, y función cognitiva con el MMSE y ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale) y aspectos no cognitivos con el ADAS-no cog. (Alzheimer's Disease Assessment Scale- no cognitive subscale)

El grupo que había recibido melatonina prolongó el tiempo de sueño nocturno y disminuyó la actividad durante el mismo. El MMSE no cambió de forma significativa en ningún grupo, pero sí lo hizo el ADAS, tanto en su parte cognitiva como en la no cognitiva; disminuyendo sus puntuaciones (a menor puntuación, menor afectación) en el grupo que había recibido melatonina. La mejoría cognitiva tal y como refiere su autor, no la atribuyen a un efecto directo de la melatonina sobre funciones superiores, sino a un

efecto indirecto al mejorar el descanso nocturno de los participantes.

1.4.11. DELIRIUM

Secreciones anormales de melatonina se han visto en los trastornos de sueño y comportamiento asociados al delirium o cuadro confusional en ancianos hospitalizados ^[310]. Los pacientes sin delirium postoperatorio presentaban concentraciones séricas de melatonina similares antes y tras la intervención. Los pacientes con delirium presentaban patrones anormales de secreción de melatonina con respecto al patrón que tenían de forma preoperatoria.

Balan et al en 2003 ^[311] correlacionan los niveles de melatonina medidos por la excreción de su metabolito urinario, con los subtipos de delirium. Así apuntan que los niveles más bajos de melatonina se observan en el delirium hiperactivo mientras que el hipoactivo presenta niveles más altos.

Hanania y Kitain en 2002 ^[312], presentan una experiencia clínica en la que trataron con melatonina dos pacientes postoperados que presentaban delirium hiperactivo, y eran resistentes a tratamiento antipsicótico, mejorando los trastornos neuropsiquiátricos.

Analizando el cuadro de delirium que aparece en sujetos alcohólicos tras la suspensión del consumo, Mukai et al en 1998 ^[313], en su experiencia clínica midieron el ritmo circadiano de secreción de cortisol y melatonina. En el subgrupo de alcohólicos que habían abandonado el consumo sin presentar delirium tremens, estos ritmos circadianos se mantenían normales, mientras que en los que desarrollaron delirium era inexistente el ritmo de secreción hormonal. Al mes del abandono y superado en todos los casos el cuadro de delirium los ritmos eran normales en ambos subgrupos.

Series más amplias deben realizarse, pero a la vista de la bibliografía existente, parece confirmarse que en los casos de delirium existe una alteración en el ritmo secretor de melatonina. Si el delirium hiperactivo se relaciona con niveles más bajos de la

neurohormona, su empleo como agente preventivo o como tratamiento del mismo podría ser una alternativa eficaz.

1.4.12. TEJIDO PROSTÁTICO

El tejido prostático epitelial contiene receptores para melatonina. Son receptores reversibles, saturables y específicos asociados a la fracción microsomal de las células epiteliales^[314].

In vitro se ha observado como la melatonina es capaz de inhibir el crecimiento de tejido prostático posiblemente a través de la liberación de factor-beta1 (TGFbeta1)^[315].

Drake et al en 2004^[316], en un ensayo doble ciego, administraron placebo o 2 mg de melatonina durante 4 semanas a un grupo de 20 pacientes afectados de hipertrofia benigna de próstata con nicturia importante. El tratamiento con melatonina comparado con placebo, mejoró de forma significativa los episodios de nicturia aunque no provocó cambios en la frecuencia de micción durante el día, en la puntuación en el Internacional Prostate Symptom Score, en el máximo flujo urinario ni en el residuo postmiccional.

Más ensayos son necesarios para aclarar el papel de la melatonina en el tratamiento sintomático de la hipertrofia benigna de próstata.

1.4.13. CRISIS CONVULSIVAS

La epilepsia afecta a 50 millones de personas en todo el mundo, aproximadamente el 1 % de la población mundial. El mejor conocimiento de sus bases moleculares, ha iniciado una línea de investigación buscando nuevas sustancias que controlen las manifestaciones críticas, entre ellas se sitúa la melatonina.

Se estima que más del 60 % de las epilepsias están relacionadas de forma temporal con el ciclo sueño-vigilia^[317], que podría ser debido a variaciones circadianas en la sensibilidad o umbral convulsivo.

Esta diferente sensibilidad a lo largo del ciclo de 24 horas podría estar modulada por estructuras cerebrales, incluida la pineal.

Experimentación animal basada en la distinta sensibilidad a convulsión, tanto por estímulo visual como auditivo, dependiendo de la hora del día, apoya esta hipótesis^[318, 319].

Del mismo modo se ha observado la probable existencia de un componente estacional en la epilepsia en humanos^[320]; estudios observacionales apuntan que el ser humano es más susceptible a las convulsiones durante los meses de verano.

Que la melatonina posee propiedades anticonvulsivantes se ha observado tanto en experimentación animal como clínica. En la década de los 70, ya se observó cómo la extirpación de la glándula pineal en ratas hacía al animal más susceptible a los fenómenos convulsivos y además aparecían descargas paroxísticas similares a las convulsivas^[321]; así mismo, la inyección intraventricular de anticuerpos (Ac) antimelatonina, provocaba descargas paroxísticas de ondas lentas^[322].

En el ser humano aun se han realizado pocos estudios sobre el potencial anticonvulsivo de la melatonina, los que existen son de pocos sujetos pero con resultados esperanzadores.

Antón-Tay^[323] administró dosis de 2 g/día de melatonina a pacientes con epilepsia intratable del lóbulo temporal, manteniendo la medicación anticonvulsiva de base y observó una reducción de la actividad de puntas y de frecuencia de crisis.

Molina et al^[161, 324] describen una desaparición del ritmo de secreción de melatonina en niños con convulsiones febriles y atenuación en niños con epilepsia; sin embargo observan como existe un pico secretor de melatonina tras la crisis que la explican como respuesta pineal al estrés agudo, que tendría como objeto restablecer el equilibrio "interno" por el carácter de neurotransmisor inhibitor que tiene la melatonina.

Fauteck et al, [325] administraron una dosis de melatonina que osciló entre los 5 y 10 mg a diez niños afectos de epilepsia grave encontrando mejoría significativa en seis de ellos.

Peled et al [326] añadieron al tratamiento habitual de seis niños con epilepsia grave intratable, (con predominio de crisis tónico clónicas nocturnas asociadas al despertar), 3 mg de melatonina diarios. Cinco casos encontraron mejoría significativa desde el tercer día de tratamiento.

¿Cuál es el mecanismo de acción de la melatonina en las crisis epilépticas?

a) Mecanismo gabaérgico

La administración de melatonina induce una mayor afinidad del GABA por su receptor. La estimulación gabaérgica de baja intensidad provoca una hiperpolarización de la membrana neuronal y por tanto actividad anticonvulsivante; sin embargo la estimulación gabaérgica de alta intensidad provoca una excitación neuronal en vez de inhibición, lo cual explica también la actividad proconvulsivante de la melatonina a altas dosis. En cualquier caso, se ha demostrado que al menos hasta una dosis de 30 mg/kg peso reduce de forma significativa la intensidad y frecuencia de las crisis epilépticas en el adulto [327].

b) Antioxidación e inhibición de receptores glutamatérgicos

La melatonina actuaría aceptando radicales libres que se producen en exceso durante una crisis, a la vez que reduciría un estímulo anormal sobre los receptores NMDA y Kainato. Esta actividad glutamatérgica alterada conlleva mayor peroxidación lipídica, mayor formación de radicales libres y muerte neuronal.

La potenciación del complejo receptor GABA α -BDZ más su inhibición por los receptores glutamatérgicos y capacidad antioxidante convierten a la melatonina en una sustancia a tener en cuenta como anticonvulsivante.

1.4.14. TRASTORNOS AFECTIVOS

La glándula pineal, según se recoge en textos religiosos hindúes, ha sido relacionada con el sitio de morada del espíritu, de la mente y del alma. Posteriormente diversos estudios a comienzos del siglo XX hablaron de la vinculación de la pineal con ciertos desordenes afectivos y psiquiátricos.

En las enfermedades afectivas se ha demostrado la existencia de alteración neuroendocrina, cambios en los ritmos biológicos y síntomas derivados tales como: cambios de humor, de apetito, trastornos de sueño, en la esfera sexual, etc.

El concepto de la melatonina como neurohormona e integradora y reguladora de múltiples funciones internas, la hace objeto interesante de estudio en este tipo de patología, tan frecuente hoy en día.

Si observamos las bases neuroendocrinas del trastorno depresivo, existe en él un déficit noradrenérgico; si la producción de melatonina responde a este estímulo noradrenérgico, es lógico pensar que en pacientes afectos de depresión encontremos niveles de melatonina más bajos que en la población control. Sin embargo los resultados de las distintas experiencias son contradictorios a este respecto [328-336].

Beck-Friis et al [337] han caracterizado el *síndrome de hipomelatoninemia* como aquel constituido por disminución en los valores máximos de secreción nocturna de melatonina, alteración de su ritmo día-noche, adelanto en la fase secretoria nocturna y supresión de melatonina con la luz.

Wetterberg et al [338, 339] apuntan en sus estudios que los niveles más bajos de melatonina se obtuvieron en pacientes con hipercortisolemia. Se apoyan en la idea de que la pineal también libera un factor inhibidor de la hormona liberadora de cortisol (CRH), la hipomelatoninemia de la depresión se acompaña de una disminución en la liberación del péptido inhibidor de la CRH, resultando un hipercortisolismo como respuesta.

Esta hipomelatoninemia y descenso de la liberación del péptido inhibidor pueden ser secundarios, como se ha apuntado anteriormente, a una disminución del tono noradrenérgico del SNC y no a un trastorno primario de la pineal [340]. La misma hipercortisolemia puede dar lugar a un hipercatabolismo del triptofano provocando disturbios en el sistema serotoninérgico cerebral que pudieran alterar del mismo modo la síntesis de melatonina.

Los hallazgos de Lewy et al [341-344] en la fase depresiva del trastorno bipolar, consistentes en un adelanto en la fase de secreción nocturna de melatonina junto a la capacidad del litio para retrasar ese adelanto de fase y una mayor sensibilidad a la supresión de melatonina con la luz en estos pacientes, refuerza la idea de la interacción entre elementos del fotoperiodo con el desorden afectivo.

Esta mayor sensibilidad a la luz, hace que en estos pacientes, la exposición a 500 lux entre las 2 y 4 de la madrugada disminuya en un 50 % la secreción de melatonina y la exposición a 1.500 lux la suprima completamente, hecho que no ocurre en sujetos normales. Aún está por ver si esta mayor sensibilidad podría utilizarse en la práctica clínica como marcador del trastorno.

Kripke et al [345, 346] enunciaron la teoría de que la depresión podría ocurrir en aquellos pacientes sometidos a escasa iluminación ambiental durante el

periodo fotosensible en que debían hacerlo, y sentaron las bases del tratamiento con fototerapia a pacientes deprimidos.

Esta deficiente exposición provoca un adelanto en la fase de secreción de melatonina que se restablece tras tratamiento con fototerapia diurna.

Esta misma teoría sería válida en el trastorno depresivo estacional (SAD): en los meses de invierno, así como en latitudes próximas a los polos, existe escasa luminosidad diaria que informaría "erróneamente" a través del haz retino-hipotalámico de una mayor duración del periodo nocturno a la pineal adelantando su fase secretoria. Este adelanto aun en periodos del día, podría explicar la disminución de temperatura corporal y necesidad de carbohidratos que experimentan como síntomas los pacientes afectos.

¿Es todo una cuestión de luz? Indudablemente no.

Seguro que aún estamos comenzando a vislumbrar algunas de las bases neurohormonales de los trastornos afectivos y que el desorden subyacente en este tipo de patología es aún mucho más complejo: disregulación del sistema noradrenérgico, desensibilización de beta ceptores, disregulación de ritmos circadianos, etc.

1.5. Efectos Adversos

Un extenso número de trabajos realizados tanto en adultos como en niños han demostrado que la melatonina tiene una toxicidad muy baja [347, 348].

En experimentación animal [349] hay escasos indicios de toxicidad en ratas tratadas con dosis muy elevadas (200 mg/kg) de melatonina durante toda su gestación.

Se estudió la mortalidad prenatal, peso corporal fetal e incidencia de malformaciones fetales y no se observó toxicidad sobre ninguno de estos índices. Es comprensible que en humanos no se hayan realizados este tipo de ensayos, por lo que su uso durante la gestación no es aconsejable.

En general nunca se han descrito efectos adversos que pudieran atribuirse directamente a la ingesta de

una determinada dosis de melatonina. No obstante, hay que apuntar que sí pueden aparecer con su tratamiento efectos fisiológicos de la hormona que podrían ser dosis-dependientes como la hipotermia, somnolencia, descenso del estado de alerta o posibles alteraciones en las funciones reproductoras.

Existen determinadas patologías como las autoinmunes en las que su uso debería restringirse por el propio efecto inmunoestimulador de la hormona [350, 351].

1.6. Situación Legal

A pesar de ser una hormona, la melatonina está comercializada en EEUU como suplemento dietético, como tal y a diferencia de lo que ocurre con los medicamentos, la Food and Drug Administration (FDA) no ha revisado su eficacia ni seguridad, ni existe la

certeza de la pureza de los productos que se están comercializando.

En España actualmente, no está autorizada la distribución y venta de melatonina.

Envejecimiento

2. ENVEJECIMIENTO

2.1. Demografía

El envejecimiento es un proceso intrínseco, progresivo y universal condicionado por factores raciales, hereditarios, ambientales, higiénico-dietéticos y sanitarios. Es multifactorial, multiforme y asincrónico, no sigue una ley única que lo explique y su característica fundamental es el deterioro del rendimiento funcional, que se traduce en una lentitud e incluso imposibilidad de adaptarse a situaciones de restricción o sobrecargas biológicas, físicas, psicológicas, ambientales y sociales.

Actualmente es un hecho que la población mundial está sufriendo un envejecimiento acusado, nuestra esperanza de vida al nacer en el año 2001 era de 75 y 82 años para hombres y mujeres respectivamente.

Van a llegar a octogenarios 90 mujeres y 83 hombres por cada 100 nacidos en el día de hoy. Se sabe también que los cerca de 6.700.000 españoles que en estos momentos han superado los 65 años viven la salud como su principal preocupación [352].

Fig.13.- MILLONES DE PERSONAS DE MÁS DE 65 AÑOS ENTRE LOS AÑOS 1975,1997 Y 2025 EN ÁFRICA, AMÉRICA (Norte y Suramérica, Canadá y México), LA REGIÓN DEL MEDITERRÁNEO ORIENTAL (Incluyendo Oriente Medio), EUROPA, EL SUDESTE ASIÁTICO (Incluyendo India), Y EL PACÍFICO OCCIDENTAL (Incluyendo China)

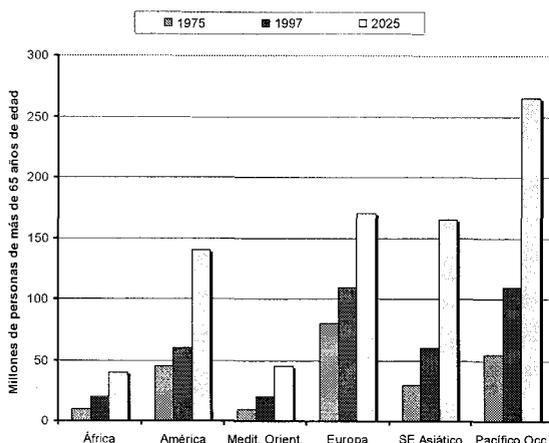
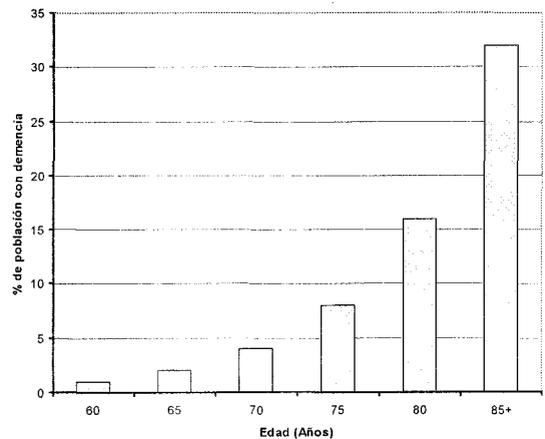


Fig.14.- PORCENTAJE CRECIENTE DE LA POBLACIÓN CON DEMENCIA DESDE LOS 60 HASTA MÁS DE 85 AÑOS DE EDAD.



En torno a una cuarta parte de los miembros de este colectivo presentan alguna incapacidad física que les limita para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) y cerca de un 10 % tiene algún grado de deterioro cognitivo [353, 354].

Son el segmento de población que más visita los hospitales, que tiene un mayor número de reingresos y cuyas estancias hospitalarias son más prolongadas. Son igualmente los principales consumidores de fármacos y los responsables del 60 % del tiempo de actividad profesional del médico de atención primaria; esta mayor aparición de problemas relacionados con la salud en esta edad, es lo que denominó Fries [355] como la *compresión de la morbilidad*.

Según datos de la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria del año 2000, en torno al 35 % de las altas hospitalarias en España eran en personas mayores de 65 años, las tasas de ingresos se duplicaban para la población mayor de 65 años y eran tres veces mayor en personas mayores de 80 años; del mismo modo, su estancia media hospitalaria era un 33 % superior a la media. Cuando nos detenemos a analizar estas cifras emergen datos de gran interés: en los ancianos el ingreso hospitalario es motivado por patologías más graves y está justificado con más

frecuencia que en otros grupos de edad. Además pese a tener una estancia superior, el porcentaje de estancias inadecuadas no es superior al de otras edades y principalmente es debido a problemas relacionados con la organización hospitalaria y ausencia de recurso apropiado al alta. Parece sensato por tanto, empezar a cambiar la mentalidad de que

“los ancianos usan inapropiadamente recursos sanitarios hospitalarios” a aceptar que la Sanidad aún no está preparada para ofrecer la continuidad asistencial necesaria en el proceso de enfermar de este colectivo.

2.2. Peculiaridades del proceso de enfermar del anciano

El anciano durante el proceso de envejecimiento ha ido experimentando cambios en su fisiopatología que hacen de él, cuando enferma, un paciente diferente del adulto joven ^[356-358].

Estos cambios le conducen a un estado caracterizado por una menor reserva funcional y una disminución de la capacidad de adaptación a los cambios; esta situación hace que, en los pacientes ancianos, la respuesta del organismo al desequilibrio de la homeostasis que supone cualquier proceso patológico, sea distinta a la del organismo joven. Por este motivo las enfermedades se manifiestan de forma peculiar y suelen estar condicionadas por factores tanto clínicos como funcionales, mentales y sociales.

Con frecuencia la sintomatología es inespecífica: pueden acudir a la consulta por síntomas generales tales como debilidad, anorexia, astenia, caídas, etc, que pueden ser la primera señal de alarma de situaciones clínicas graves. En muchas ocasiones existe ausencia de signos y síntomas cardinales de la enfermedad, en otros casos, la intensidad de éstos no se corresponde con la magnitud de la patología subyacente.

No es raro encontrar resultados atípicos en las pruebas complementarias tanto en un sentido como en otro: podemos hallar resultados que en el joven serían patológicos pero en el anciano son normales, y otras veces, existiendo patología, la desviación de los valores con respecto a la normalidad es menor.

A menudo coexiste una pluripatología que condiciona de varias formas, la presentación de la enfermedad. En ocasiones, tras la descompensación de una afección crónica se esconde la aparición de un proceso agudo independiente. Otras veces, a través de la exploración y del diagnóstico de la afección aguda, se descubren otras alteraciones no diagnosticadas. También es frecuente que ocurran diversos procesos patológicos subclínicos que habían permanecido latentes y que se manifiesten al producirse una pérdida funcional o mental.

En el anciano es habitual la detección de múltiples etiologías y factores precipitantes de una misma situación clínica.

La valoración de los cambios funcionales en la situación basal del enfermo nos va a orientar en la detección del proceso clínico subyacente, su tiempo de evolución y el grado de repercusión sobre el enfermo, ya que el deterioro de la capacidad funcional puede ser la manifestación inicial de cualquier tipo de enfermedad aguda.

Otros aspectos como la situación económica, la ubicación y la dependencia del cuidador pueden determinar una mayor fragilidad del anciano, lo que le hace más susceptible a ciertas afecciones y puede condicionar su tratamiento. La enfermedad en sí misma crea, en muchas ocasiones, nuevas necesidades de cuidados y compromete el equilibrio de la situación social previa.

La evolución de la propia enfermedad también es atípica. La respuesta al tratamiento es más lenta y las necesidades asistenciales aumentan debido a un mayor número de complicaciones y a la repercusión de la enfermedad sobre la situación funcional.

Para abordar este modelo de enfermar, debemos acercarnos a través de la herramienta diagnóstica más eficaz: el diagnóstico cuádruple dinámico o valoración geriátrica integral: "proceso diagnóstico multidimensional e interdisciplinario diseñado para cuantificar las capacidades y problemas médicos, funcionales y psicosociales del anciano frágil con objeto de desarrollar un plan global de tratamiento y de utilización de recursos y seguimiento a largo plazo [359]. Engloba cuatro áreas principales:

1. Diagnóstico clínico: que suele agrupar varias enfermedades.
2. Diagnóstico funcional: que expresa la capacidad de autosuficiencia del paciente.
3. Diagnóstico psíquico: que informa sobre el estado mental.
4. Diagnóstico social: que expresa la situación actual del paciente y el tipo de apoyo que necesita en este área.

Es dinámico porque debe realizarse de forma continuada a lo largo del tiempo para constatar la evolución de estos cuatro apartados, modificándose los objetivos y la actitud terapéutica según las necesidades que vayan presentándose.

2.3. Necesidad de una atención especializada

De lo expuesto anteriormente, se deduce la necesidad de una atención especializada y organización de recursos asistenciales que puedan dar respuesta a las necesidades sanitarias del mayor.

Por Gerontología se entiende el estudio del proceso de envejecer en cualquiera de sus aspectos: biológico, psicológico y social.

Metchnikoff utilizó por primera vez este término en 1903 focalizándolo en el estudio del envejecimiento en condiciones biológicas de normalidad. En 1904 expone su teoría sobre el envejecimiento: la autointoxicación progresiva a partir del aparato digestivo.

En 1909, Nascher [360] utiliza el término de Geriatria para definir el estudio del anciano en los aspectos relacionados con su enfermedad.

Pero la geriatría moderna es algo posterior, ya que surge en Gran Bretaña en los años treinta, de la mano de Marjorie Warren, primero enfermera y después médico, que, mediante su trabajo en el West

Middlesex Hospital de Londres concibió y transmitió una forma de abordaje de las enfermedades de los ancianos crónicamente enfermos, basada en una valoración individual de cada caso para obtener un diagnóstico preciso y un tratamiento correcto orientado a la mejoría funcional y a la reintegración en la comunidad.

Así la Geriatria se define como la rama de la Medicina que dedicada a la persona mayor se centra en la prevención, pronóstico, tratamiento y recuperación de la enfermedad, con el objetivo fundamental de postponer la pérdida de autonomía y el desarrollo de incapacidad mejorando la calidad de vida [361].

La Geriatria abarca por tanto la atención de las necesidades sanitarias de la persona mayor. Por ello cubre los siguientes aspectos [366]:

- Prevención (promoción de la salud con programas específicos).

- Asistencial (en la enfermedad aguda, en la crónica, en la incapacitante, en los cuidados de larga duración y al final de la vida).
- Rehabilitación (con carácter preventivo y en todas las fases de la enfermedad incapacitante).

Prevenir la enfermedad es sin duda muy importante, pero la salud es más que ausencia de enfermedad y hay que pensar en mejorar el bienestar de la persona. La idea de conseguir un envejecimiento saludable, con un periodo corto de morbilidad, incapacidad y dependencia, constituye una importante meta en prevención ^[362].

A la hora de actuar de forma preventiva, teóricamente podríamos hacerlo actuando en dos niveles:

- a) En el proceso de envejecimiento propiamente dicho: siempre, el hombre ha buscado "la fuente de la eterna juventud", las leyendas de Fausto y Ponce de Leon son una histórica prueba de ello. El envejecimiento biológico parece ser el resultado de una acumulación de elementos con múltiples causas, tanto

genéticas como ambientales; la solución propuesta al respecto para reducir el "ritmo" al que envejecemos será precisamente a este nivel y entre otros, los antioxidantes y algunas hormonas; productos muy populares en la actualidad.

- b) En la historia natural de la enfermedad: la enfermedad es un proceso y por tanto la actitud preventiva ira encaminada a interrumpirlo cuanto antes, es decir, dirigirá todo su esfuerzo a evitar la aparición de enfermedad (prevención primaria), detectarla y tratarla lo antes posible a objeto de que no progrese (prevención secundaria) y finalmente prevenir secuelas de la enfermedad ya establecida, rehabilitar y reinsertar (prevención terciaria).

Más adelante pasamos a comentar de forma más concreta en qué sentido, algunas actuaciones como revisar polifarmacia, evitar aquellos factores favorecedores de caídas, etc. contribuyen de forma eficaz a romper o retrasar la aparición de dependencia e incapacidad.

Planteamiento del Estudio

3. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

3.1. Justificación

La necesidad de fomentar la investigación en el campo del envejecimiento se fundamenta en razones tanto demográficas como de especificidad y de carencias históricas.

Ya hemos comentado como el insomnio es un problema que aparece en todas las fases de la vida, pero que es particularmente frecuente después de los 65 años. Un gran número de factores, que incluyen la edad avanzada, influencias psicosociales, enfermedades médicas y el uso de fármacos pueden alterar la arquitectura del sueño.

También está plenamente aceptada la disminución de melatonina con la edad y su más que clara relación con ritmos circadianos y concretamente con el de sueño-vigilia.

Paralelamente al abordaje multidimensional que requiere la correcta evaluación del insomnio del mayor, pretendíamos mejorar sus niveles de melatonina con la administración exógena y emplearla como inductor de sueño natural para así lograr la interrupción con el tratamiento farmacológico convencional.

Aunque el planteamiento principal de nuestro estudio era ese, no podíamos evitar acercarnos al paciente anciano con la herramienta diagnóstica más eficaz: **la valoración geriátrica**. Por ello incluimos en la evaluación la situación funcional, cognitiva, afectiva, nutricional y recursos - apoyo social y también pretendíamos observar si la administración de melatonina provocaba algún tipo de cambio en cualquiera de esos niveles.

La esfera social de los participantes no se centró en parámetros económicos o condiciones de vivienda ya que pensamos que esos ítems no sufrirían

modificaciones a lo largo del estudio. Con el uso del cuestionario de Duke ^[363], pretendíamos valorar más allá de lo objetivo y adentrarnos aunque de forma somera, en esos conceptos que tan a menudo desdibujan sus límites, como son bienestar subjetivo o envejecimiento satisfactorio. Y es que este grado de satisfacción, en el momento de la vida en el aparecen numerosas enfermedades y las pérdidas son más frecuentes, debe mostrar interés tanto a nivel teórico como en el marco práctico y de la aplicación. Los profesionales que nos dedicamos a la geriatría no sólo debemos añadir años a la vida sino también vida a los años, por eso pensamos que nuestro indol podría tener algún efecto a este nivel, ya que muchas veces bienestar subjetivo se identifica con felicidad, moral alta, buen ánimo, etc.

La valoración del estado nutricional en geriatría tiene como objetivo el diagnóstico y despistaje de estados de malnutrición evidentes o de curso subclínico y la intervención nutricional precoz en casos de riesgo. Es conocida la importancia de la integridad nutricional en la propia sensación subjetiva de bienestar, en el mantenimiento de un correcto funcionamiento de los distintos órganos y sistemas corporales y de un estado de salud satisfactorio además de su importante papel en la preservación de la autonomía y en la recuperación tras un proceso de daño, lesión o enfermedad. Probablemente la aproximación más fiable al estado nutricional de un individuo sea la combinación de varias medidas o instrumentos de evaluación. Por ello decidimos incluir en la valoración inicial parámetros antropométricos como el índice de masa corporal (IMC) o de Quetelet, pliegue tricípital como indicativo de masa grasa corporal y perímetro braquial y circunferencia media muscular del brazo (CMMB) como indicativos de masa magra corporal. La valoración se completó con datos

bioquímicos en cada medición y cuestionario sobre hábitos nutricionales.

Finalmente quisimos completar la evaluación con un análisis de laboratorio que arrojara datos sobre tolerabilidad, inocuidad del tratamiento con

melatonina, probable toxicidad y efectos adversos, así como cualquier modificación en diferentes parámetros que pudiera detectarse tras su toma.

3.2. Objetivos del Estudio

a) Determinar los efectos de la administración de melatonina en voluntarios sanos mayores de 65 años, sobre

- Calidad y ritmo de sueño-vigilia
- Función cognitiva
- Actividades de la vida diaria
- Calidad de vida
- Sistema inmunológico

- Sistema hematológico
- Patrón metabólico
- Patrón endocrino
- Hábito nutricional

b) Valorar la capacidad de interrumpir tratamiento hipnótico o sedante durante la administración de melatonina, en el trastorno de sueño del mayor

3.3. Material y Métodos

3.3.1. DISEÑO Y DESARROLLO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico cruzado, no secuencial, doble ciego, del efecto melatonina vs placebo, de medidas repetidas en el que participaron 22 ancianos voluntarios sanos.

Para controlar el efecto debido al orden de aplicación, se utilizó la técnica de reequilibrado. En estudios de medidas repetidas, cada participante es medido bajo una serie de condiciones de tratamiento; éstas deben seguir algún orden en su aplicación (en primer, segundo, o tercer lugar en nuestro caso) para

evitar que se provoquen efectos distorsionantes que se enmascararían tras los efectos del tratamiento en caso de aplicar cada nivel de tratamiento en el mismo orden a los participantes. Para controlar que dicho efecto no se asocie a los niveles de tratamiento, se procede a aplicar un orden de administración distinto a cada par de participantes. De esta manera la mitad de los participantes siguieron el orden de medición Basal-Placebo-Melatonina y la otra mitad siguieron el orden Basal – Melatonina - Placebo. Dicho orden fue desconocido para los pacientes y el investigador.

Para controlar el efecto residual de los fármacos se ha distanciado el tiempo necesario la administración y posterior medición de cada momento. Este efecto, de darse, ocurriría en la condición melatonina-placebo y

no en placebo-melatonina; ya que este último implica recibir un efecto inocuo seguido de uno supuestamente positivo y no al revés, por lo que podría darse un "efecto inocuo" en la segunda medición que no es relevante.

El estudio tuvo una duración aproximada de cinco meses (150 días).

Al ser un ensayo cruzado, todos tomaban durante dos meses placebo y durante otros dos melatonina. El orden fue aleatorio.

El calendario de valoración fue: al inicio del estudio, a los dos meses y al finalizar, y consistió tanto en toma de muestras sanguíneas como en la realización de los distintos cuestionarios de valoración.

Fig.15.- CALENDARIO DE VALORACIONES

VALORACIÓN BASAL	MELATONINA	VALORACIÓN 1ER PERIODO	PERIODO DE LAVADO	PLACEBO	VALORACIÓN 2º PERIODO
	PLACEBO			MELATONINA	
1-7	8-68	69-75	76-82	83-142	143-150
Duración en días					

Se dejó un periodo de lavado de dos semanas entre una fase y otra del ensayo. En las dos fases del ensayo se les dio una pauta para descenso gradual de BDZ, si es que las tomaban para sus trastornos de sueño y también se pidió que anotaran si fueron capaces de hacerlo o no.

Durante el tiempo que duró el estudio se solicitó a los participantes que no modificaran hábitos, en cuanto a higiene de sueño, que tenían hasta ese momento y que quedaron registrados, y que nos informaran de cambios, si es que ocurrían, en su

medicación habitual así como de estresantes agudos ya sea por problemas médicos o psicológicos que pudieran suceder entre nuestras visitas y que podían afectar a la calidad del sueño.

Dos aspectos no se contemplaban en nuestra hoja de registro de datos: actividad sexual y sintomatología urinaria en relación a prostatismo. A medida que el estudio y el calendario de valoraciones avanzaban, algunos voluntarios hacían referencia a estas cuestiones que no se encontraban sistematizadas en los datos solicitados pero que en el apartado de resultados comentaremos.

Todas nuestras actuaciones requirieron el consentimiento previo específico y libre de la persona implicada, se les informó previamente sobre la finalidad y naturaleza del acto médico del que se trataba así como de los riesgos y consecuencias que podían derivarse.

La información fue en términos comprensibles, verídica y adecuada a los requerimientos de cada voluntario, dicha información también se le facilitó a familiares y personas vinculadas a cada uno de ellos.

Toda persona incluida en el estudio tenía derecho a revocar libremente y en cualquier momento el consentimiento otorgado previamente.

La información fue suministrada por los profesionales sanitarios que nos encargamos de la toma de muestras y visitas en cada momento del ensayo.

3.3.2. POBLACIÓN ESTUDIADA

Voluntarios sanos mayores de sesenta y cinco años.

Criterios de inclusión:

Edad mayor de sesenta y cinco años.

Ausencia de enfermedad neoplásica actual conocida o entre sus antecedentes.

Ausencia de deterioro cognitivo severo.

Ausencia de enfermedad crónica descompensada en el momento del estudio o que implique un grado importante de limitación funcional o dependencia a cuidados médicos.

Alteración en el patrón sueño-vigilia con o sin toma de fármacos hipnóticos.

Las características de la muestra estudiada se recogen en la *tabla 4*.

Tabla.4.- CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

	Hombres	Mujeres
Número	7	15
Edad [media] [desv tip]	75,85 3,077	74,26 6,352
IMC [kg/cm ² media]	29,64	29,17
PBraquial [cm media]	29,15	30
P Tricipital [mm media]	15,29	22,88
CMMB [cm media]	24,44	22,92
Trastorno sueño [90,00 %]	6	14
Hipnóticos [63,63 %]	4	10
DM 2 [22,72 %]	3	2
HTA [54,54 %]	4	8
Hipertrofia benigna de próstata [42,85 %]	3	

De los 22 voluntarios, 7 eran hombres con una edad media de 75,85 años y 15 mujeres con una media de 74,26 años.

La media de IMC en ambos sexos se situaba en el límite superior de la normalidad para la población anciana, el P tricipital entre el percentil 75 y 90 y la CMMB en el percentil 25 según parámetros antropométricos de referencia de la población anciana [364].

El 90 % refería tener trastornos de sueño de más de 4 semanas de evolución. El criterio empleado para definir la presencia de insomnio fue de: "*dificultad para iniciar o mantener el sueño o la falta de sueño reparador, que se presenta por lo menos 3 veces en una semana durante un mínimo de un mes y además*

da lugar a cansancio diurno o a la observación por parte de los demás de otros síntomas atribuibles a una alteración del sueño".

El 10 % restante presentaba una alteración de sueño de carácter transitorio que estaba relacionado con trastornos emocionales y afectivos.

De todos ellos el 63,63 % consumía algún fármaco para combatirlo. Los más empleados fueron las BDZ de vida intermedia e hipnóticos inductores.

El 22,72 % eran DM 2 bien controlados con antidiabéticos orales (ADO).

El 54,54 % eran hipertensos.

El 42,85 % de los varones sufría Hipertrofia benigna de próstata y estaba en tratamiento específico.

El ensayo se realizó durante el otoño-invierno de 2001.

Hubo 4 abandonos:

Tres durante la fase de placebo una vez que habían completado los dos meses de tratamiento con melatonina. Uno de ellos por exitus letalis por carcinoma metastático no conocido, otro por sensación de palpitaciones en portadora de marcapasos definitivo y el tercero por incumplimiento terapéutico.

El abandono durante el tratamiento con melatonina fue por incumplimiento terapéutico.

3.3.3. INTERVENCIÓN

Las características doble ciego del ensayo hicieron necesario que la forma farmacéutica, vía, momento de administración así como características de las muestras, no difiriera entre sí. Por ello, se nos suministró la melatonina en forma de polvo y nosotros mismos la encapsulamos de forma idéntica al placebo

que contenía lactosa. Este fue el procedimiento seguido:

La melatonina fue suministrada a través de HELSINN CHEMICAL SA tras haber superado controles de calidad y certificar una pureza mayor del 99,5 %.

Para su encapsulación se utilizaron cápsulas de gelatina dura de color blanco de tamaño 2.

Las cápsulas de melatonina contenían 5,0 mg cada una. Se encapsularon de 100 en 100, por lo que se vio el volumen que ocupaban 500 mg de melatonina.

Los 500 mg de melatonina se completaban con lactosa hasta conseguir un volumen de 37 cc (cada cápsula tiene un volumen de 0,37).

La mezcla se reparte entre las 100 cápsulas de la placa del capsulador.

Para encapsular el placebo se utilizaron 37 cc de D-lactosa de la casa Acofarma con una riqueza mayor de 99,7 %.

Una vez preparadas las muestras y envasadas se asignaron a cada uno de los participantes. El horario de toma era 30 minutos aprox. antes de ir a la cama.

Se pidió que durante el ensayo no modificaran hábitos ni costumbres en cuanto a higiene del sueño y que si ocurría algún acontecimiento estresante externo que pudiera interferir nos lo comunicaran.

Debían seguir una pauta descendente gradual para su hipnótico previo en el caso de que lo consumiesen y anotar si eran capaces de seguirla o no.

Una vez terminado el primer periodo, se dejó un tiempo de lavado (14 días) antes de comenzar con el segundo periodo del ensayo. En la primera semana de este periodo de lavado se completaron todas las extracciones sanguíneas y las nuevas evaluaciones de test, al igual que se hizo antes de comenzar el estudio.

3.3.4. PARÁMETROS – TEST DE VALORACIÓN

a) Valoración general

- Anamnesis por aparatos y exploración general
- Presión arterial
- Pulso
- Temperatura

b) Valoración nutricional

- Talla
- Peso
- IMC
- Perímetro braquial
- Circunferencia muscular media del brazo
- Pliegue cutáneo tricipital

c) Test de sueño

Test de valoración del sueño.

d) Test cognitivo

Miniexamen cognoscitivo (MEC) de Lobo ^[365].

e) Valoración emocional

Escala de depresión geriátrica de Yesavage ^[366].

Escala de ansiedad de Goldberg ^[367].

f) Valoración funcional

Escala de Barthel para actividades básicas ^[368].

Escala de Lawton para actividades instrumentales ^[369].

g) Valoración social

Cuestionario de apoyo social de Duke ^[363].

h) Valoración nutricional

Cuestionario “Determine su salud nutricional” ^[370].

3.3.5. ANÁLISIS DE LABORATORIO

a) *Parámetros hematológicos*

Los parámetros incluidos fueron:

- Hematíes
- Hemoglobina
- Hematocrito
- Volumen corpuscular medio (VCM)
- Hemoglobina corpuscular media (HCM)
- Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)
- Leucocitos
- Neutrófilos
- Linfocitos
- Monocitos
- Eosinófilos
- Basófilos
- Plaquetas
- Volumen plaquetario medio (VPM)
- T. Protrombina (TP)
- Tiempo parcial de tromboplastina (TPT)
- Velocidad de sedimentación globular (VSG)

El recuento de hematíes, leucocitos y plaquetas se realizó en un autoanализador hematológico, Coulter STKS GEN'S.

El estudio de coagulación se midió en un coagulómetro óptico Acl 300. La VSG se valoró con un lector de velocidad Vesmatic de Menarini.

b) *Parámetros bioquímicos*

Los parámetros incluidos fueron:

- Urea
- Proteínas
- Albúmina
- Amilasa
- Bilirrubina
- Creatinina
- Acido Úrico
- Aspartato aminotransferasa (AST)
- Alanina aminotransferasa (ALT)
- Ganma glutamil transferasa (GGT)

- Fosfatasa alcalina
- Lactato deshidrogenasa (LDH)
- Colinesterasa
- Creatinfosfoquinasa (CPK)
- Fósforo
- Calcio
- Sodio
- Potasio
- Glucosa
- Hemoglobina Glicosilada
- Colesterol
- Triglicéridos
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL)
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL)
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)
- Colesterol total (CT)/HDL

La cuantificación de la bioquímica general y lípidos se realizó en un analizador automático Advia 1650 de la casa Bayer, a excepción de la hemoglobina glicosilada que se determinó en un cromatógrafo Glycomat (Izasa).

c) *Hormonas*

Los parámetros analizados fueron:

- TSH
- Tiroxina 4 libre (FT4)
- Triyodo tironina (TT3)
- Cortisol
- Hormona paratiroidea (PTH)
- PRL
- Testosterona
- Dehidro epi androsterona sulfato (DHEA-S)
- FSH
- LH
- Estradiol
- Insulina

El estudio hormonal se llevó a cabo en un analizador automático a Architect i 2000 de la casa Abbott. Para la determinación de cortisol y PTH se empleó una técnica de enzoinmunoensayo en un autoanализador Immulite 2000 de la casa DPC.

d) Inmunidad humoral

Se analizó:

- IgA
- IgG
- IgM
- IgE
- C3
- C4

Las inmunoglobulinas y las fracciones 3 y 4 del complemento se cuantificaron en Nefelómetros de la casa Dade Behring.

e) Inmunidad celular

Se analizaron las siguientes subpoblaciones linfocitarias: CD3, CD19, CD4, CD8, CD4/CD8, NK total.

Se empleó un citómetro de flujo modelo FACS de la casa Becton Dickinson.

Los resultados de laboratorio y test, incidencias, capacidad de abandono de hipnóticos... se recogían en un cuadernillo (que se adjunta en documento aparte: ANEXO) elaborado para este propósito, para cada uno de los voluntarios.

Una vez recogidos todos los datos y formuladas las hipótesis, se procedió a conocer cual había sido el orden de toma placebo-melatonina y el grado de concordancia con lo observado.

Posteriormente los datos se introdujeron en una base de datos para poder ser analizados. Para su tratamiento estadístico se utilizó el programa SPSS 11.0. Consistió, tras la descripción de los valores promedio y la variabilidad de cada parámetro, en la realización de las pruebas globales de diferencias de medias para más de dos grupos relacionados F de ANOVA, mediante un modelo de medidas repetidas. En caso de encontrarse diferencias globales se realizaron contrastes por pares de tratamiento tomados dos a dos, utilizándose la prueba T de Student para medias relacionadas. Se optó por realizar este contraste en lugar de pruebas a posteriori con el fin de mantener en los resultados al mayor número posible de participantes y de esta manera aumentar la potencia estadística de las pruebas. Para el contraste del abandono de tratamiento hipnótico convencional se empleó un contraste Q de Cochran para más de dos grupos relacionados. El tamaño del efecto observado se expresó mediante la d de Cohen y el Percentile Standing, y la precisión de la estimación del efecto, mediante sus intervalos de confianza.

3.3.6. TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Al ser un estudio doble ciego, los datos sobre quien tomaba placebo o melatonina en cada momento, no estuvieron accesibles hasta que no se concluyó el análisis de todas las variables (laboratorio y test). Los voluntarios conocían que durante una de las fases tomarían placebo y en otra melatonina pero no en qué momento sería cada uno.

Resultados

4. RESULTADOS

4.1. Parámetros Hematológicos

Para conocer si el tratamiento provocó efectos estadísticamente significativos en los participantes, se procedió a realizar un análisis de la varianza de cada indicador. Se siguió el procedimiento para diseños de medidas repetidas, teniendo un único factor con tres niveles: Basal, Placebo y Melatonina. Al haber sido administrado el placebo y la melatonina utilizando un reequilibrado del orden de presentación, podemos descartar la influencia diferencial del mismo en los resultados. Además de las pruebas de Avar se realizaron contrastes a posteriori, empleando para ello el método de T de Student para pares relacionados.

Para conocer el tamaño del efecto se ha seguido la recomendación de Rosenthal, 1991, por la que se obtiene el valor de *d* de Cohen gracias al valor de la T de Student. Para su interpretación también se transformó dicho valor en el Percentile Standing.

En cuanto al análisis de parámetros hematológicos, en la *Tabla 5* aparecen los estadísticos descriptivos obtenidos de las distintas mediciones. En la *Tabla 6* aparecen los descriptivos y estadísticos de las pruebas de ANOVA de los parámetros que obtuvieron diferencias significativas entre los tres momentos de medición, en función del tratamiento aplicado.

Tabla 5.- ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS OBTENIDOS EN LAS DISTINTAS MEDICIONES

		N	Media		Desviación típica	Límites	
			Estadístico	Error típico		Inferior	Superior
Hematíes [10 ³ /ml]	Basal	22	4,60	0,088	0,413	3,74	5,46
	Placebo	19	4,73	0,101	0,439	3,81	5,65
	Melatonina	21	4,67	0,126	0,576	3,46	5,87
Hemoglobina [g/dl]	Basal	22	13,81	0,328	1,540	10,61	17,02
	Placebo	19	14,25	0,327	1,424	11,26	17,24
	Melatonina	21	13,91	0,435	1,993	9,75	18,07
Hematocrito [%]	Basal	22	39,76	0,844	3,958	31,53	48,00
	Placebo	19	41,59	0,902	3,930	33,34	49,85
	Melatonina	21	40,83	1,156	5,297	29,78	51,88
VCM [fl]	Basal	22	86,52	1,166	5,469	75,15	97,89
	Placebo	19	88,02	1,201	5,234	77,02	99,02
	Melatonina	21	87,50	1,120	5,131	76,80	98,20
HCM [pg]	Basal	22	30,09	0,522	2,447	25,00	35,18
	Placebo	19	30,17	0,518	2,259	25,42	34,91
	Melatonina	21	29,82	0,499	2,286	25,06	34,59
CHCM [%]	Basal	22	34,71	0,206	0,968	32,70	36,72
	Placebo	19	34,23	0,211	0,921	32,29	36,16
	Melatonina	21	34,02	0,195	0,892	32,16	35,88
Amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) [%]	Basal	21	14,10	0,413	1,892	10,16	18,05
	Placebo	18	13,72	0,273	1,157	11,28	16,16
	Melatonina	20	13,97	0,376	1,682	10,45	17,49

		N	Media		Desviación típica	Límites	
			Estadístico	Error típico		Inferior	Superior
Leucocitos [$10^3/\text{ml}$]	Basal	22	5,92	0,321	1,504	2,79	9,04
	Placebo	19	5,73	0,388	1,693	2,17	9,28
	Melatonina	21	7,34	1,071	4,909	-2,90	17,58
Neutrófilos [$10^3/\text{ml}$]	Basal	22	3,33	0,216	1,013	1,22	5,43
	Placebo	19	3,18	0,235	1,023	1,03	5,33
	Melatonina	21	3,88	0,527	2,413	-1,15	8,92
Linfocitos [$10^3/\text{ml}$]	Basal	22	1,92	0,129	0,605	0,66	3,18
	Placebo	19	1,83	0,165	0,721	0,32	3,35
	Melatonina	21	1,80	0,129	0,591	0,56	3,03
Monocitos [$10^3/\text{ml}$]	Basal	22	0,49	0,025	0,115	0,25	0,73
	Placebo	19	0,45	0,021	0,090	0,26	0,64
	Melatonina	21	0,49	0,032	0,146	0,18	0,79
Eosinófilos [$10^3/\text{ml}$]	Basal	22	0,20	0,028	0,129	-0,06	0,47
	Placebo	19	0,23	0,033	0,145	-0,07	0,54
	Melatonina	21	0,18	0,022	0,100	-0,03	0,38
Basófilos [$10^3/\text{ml}$]	Basal	22	0,00	0,005	0,021	-0,04	0,05
	Placebo	19	0,01	0,007	0,032	-0,06	0,08
	Melatonina	21	0,00	0,005	0,022	-0,04	0,05
Plaquetas [$10^3/\text{ml}$]	Basal	21	234,95	12,258	56,172	117,78	352,12
	Placebo	19	229,05	13,977	60,924	101,06	357,05
	Melatonina	21	254,95	17,844	81,769	84,38	425,52
VPM [fl]	Basal	21	9,32	0,206	0,945	7,35	11,29
	Placebo	19	9,41	0,236	1,027	7,25	11,57
	Melatonina	21	9,39	0,238	1,093	7,11	11,67
T. Protombina [s]	Basal	21	10,94	0,162	0,743	9,39	12,49
	Placebo	18	11,15	0,183	0,777	9,51	12,79
	Melatonina	21	11,01	0,161	0,737	9,47	12,55
Tiempo de tromboplastina parcial (TPTA) [s]	Basal	15	26,60	2,253	8,726	7,88	45,32
	Placebo	18	27,19	0,849	3,602	19,59	34,79
	Melatonina	21	26,75	0,828	3,796	18,83	34,67
VSG [mm/h]	Basal	17	15,82	3,167	13,059	-11,86	43,51
	Placebo	16	19,63	3,186	12,743	-7,54	46,79
	Melatonina	16	22,25	2,672	10,686	-0,53	45,03

Tabla 6. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS QUE PRESENTAN DIFERENCIAS GLOBALES (ANOVA)

		Media	Desv. típ.	N	F	Gl entre e intra	p
CHCM [%]	Basal	34,76	1,061	18	6,128	2; 34	0,0053
	Placebo	34,24	0,944	18			
	Melatonina	34,04	0,964	18			
VSG [mm/h]	Basal	10,4	6,38	10	5,084	2; 18	0,0178
	Placebo	14,1	7,13	10			
	Melatonina	19,6	9,67	10			

Ante la presencia de valores perdidos y con la intención de contar con el máximo número de sujetos posible en cada comparación, se utilizó la prueba T de Student para grupos relacionados a la hora de comparar entre parejas de condiciones de tratamiento.

Ninguno de los contrastes resultó significativo al menos con un nivel de riesgo del 0,05, por lo que

nada se opone a afirmar que no existe evidencia de diferencias en los parámetros hematológicos entre la administración de un placebo, de melatonina o el nivel basal de los participantes, tomando las condiciones dos a dos.

4.2. Parámetros Bioquímicos

En cuanto al análisis de parámetros bioquímicos, en la *Tabla 7* aparecen los estadísticos descriptivos obtenidos de las distintas mediciones. En la *Tabla 8* aparecen los descriptivos y estadísticos de las

pruebas de ANOVA de los parámetros que obtuvieron diferencias significativas entre los tres momentos de medición en función del tratamiento aplicado.

Tabla 7.- ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS OBTENIDOS EN LAS DISTINTAS MEDICIONES

		N	Media		Desviación típica	Límites	
			Estadístico	Error típico		Inferior	Superior
Urea [mg/dl]	Basal	22	37,00	2,009	9,421	32,15	41,85
	Placebo	19	36,16	2,067	9,008	31,11	41,21
	Melatonina	21	39,67	2,544	11,659	33,50	45,83
Proteínas T. [g/dl]	Basal	22	6,58	0,093	0,436	6,36	6,81
	Placebo	19	6,79	0,109	0,477	6,52	7,06
	Melatonina	21	6,83	0,087	0,400	6,62	7,04
Amilasa [U/l]	Basal	22	91,18	5,306	24,890	78,37	103,99
	Placebo	19	129,89	33,317	145,226	48,43	211,36
	Melatonina	21	105,29	7,415	33,980	87,32	123,25
Bilirrubina T. [mg/dl]	Basal	22	0,91	0,071	0,331	0,74	1,08
	Placebo	19	0,88	0,072	0,312	0,70	1,05
	Melatonina	21	0,85	0,062	0,284	0,70	1,00
Creatinina [mg/dl]	Basal	22	1,08	0,035	0,165	0,99	1,16
	Placebo	19	1,03	0,034	0,147	0,95	1,12
	Melatonina	21	1,04	0,035	0,159	0,96	1,12
Ácido Úrico [mg/dl]	Basal	22	5,17	0,267	1,250	4,52	5,81
	Placebo	19	5,14	0,235	1,025	4,56	5,71
	Melatonina	21	5,34	0,351	1,609	4,49	6,19

		N	Media		Desviación típica	Límites	
			Estadístico	Error típico		Inferior	Superior
AST [U/l]	Basal	22	19,18	0,973	4,563	16,83	21,53
	Placebo	19	20,05	1,033	4,503	17,53	22,58
	Melatonina	21	17,52	1,073	4,915	14,92	20,12
ALT [U/l]	Basal	22	20,59	1,761	8,262	16,34	24,84
	Placebo	19	22,21	1,986	8,658	17,35	27,07
	Melatonina	21	18,90	1,878	8,608	14,35	23,46
GGT [U/l]	Basal	22	16,86	1,421	6,664	13,43	20,29
	Placebo	19	18,11	1,801	7,852	13,70	22,51
	Melatonina	21	19,67	2,886	13,226	12,67	26,66
F. Alcalina [U/l]	Basal	22	154,59	9,574	44,906	131,48	177,70
	Placebo	19	165,11	11,173	48,703	137,79	192,42
	Melatonina	21	184,43	24,184	110,827	125,83	243,03
LDH [U/l]	Basal	22	313,45	11,390	53,422	285,96	340,95
	Placebo	19	321,63	13,351	58,197	288,99	354,28
	Melatonina	21	323,71	16,428	75,284	283,91	363,52
Colinesterasa [U/l]	Basal	22	10.786,41	393,612	1.846,205	9.836,29	11.736,53
	Placebo	15	11.147,20	510,018	1.975,292	9.867,27	12.427,13
	Melatonina	17	11.167,29	454,251	1.872,926	10.043,99	12.290,60
CPK [U/l]	Basal	22	66,59	8,156	38,257	46,90	86,28
	Placebo	19	66,42	6,477	28,234	50,58	82,26
	Melatonina	21	57,24	4,582	20,997	46,14	68,34
Fósforo [mg/dl]	Basal	22	3,39	0,088	0,411	3,17	3,60
	Placebo	19	3,31	0,104	0,453	3,06	3,56
	Melatonina	21	3,41	0,074	0,340	3,23	3,59
Calcio [mg/l]	Basal	22	9,34	0,174	0,815	8,92	9,76
	Placebo	19	9,48	0,113	0,492	9,21	9,76
	Melatonina	21	9,65	0,089	0,408	9,43	9,86
Sodio [mmol/l]	Basal	22	139,55	0,664	3,113	137,94	141,15
	Placebo	19	137,74	0,639	2,786	136,17	139,30
	Melatonina	21	137,48	0,783	3,586	135,58	139,37
Potasio [mmol/l]	Basal	22	4,44	0,072	0,336	4,27	4,61
	Placebo	19	4,34	0,096	0,419	4,11	4,58
	Melatonina	21	4,34	0,059	0,269	4,20	4,48
Glucosa [mg/dl]	Basal	22	111,68	6,395	29,997	96,24	127,12
	Placebo	19	116,58	8,451	36,835	95,92	137,24
	Melatonina	21	112,95	6,886	31,557	96,27	129,64
Hemoglobina Glicosilada [%]	Basal	22	5,58	0,222	1,043	5,05	6,12
	Placebo	19	5,33	0,264	1,151	4,68	5,97
	Melatonina	21	5,45	0,250	1,144	4,84	6,05

Tabla 8. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS OBTENIDOS EN LAS DISTINTAS MEDICIONES CUYOS CONTRASTES RESULTARON SIGNIFICATIVOS (ANOVA)

		Media	Desv. típ.	N	F	Gl entre e intra	p
Proteína T. [g/dl]	Basal	6,561	0,4642	18	4,369	2; 1,771	0,025
	Placebo	6,789	0,4910	18			
	Melatonina	6,839	0,4203	18			
F. Alcalina [U/l]	Basal	147,39	42,923	18	3,565	2; 1,884	0,042
	Placebo	161,89	47,994	18			
	Melatonina	162,89	43,592	18			
Sodio [mmol/l]	Basal	140,06	3,152	18	5,686	2; 1,882	0,009
	Placebo	137,39	2,404	18			
	Melatonina	136,94	3,438	18			
Hemoglobina Glicosilada [%]	Basal	5,57	1,148	18	3,890	2; 1,745	0,037
	Placebo	5,31	1,1827	18			
	Melatonina	5,31	1,1509	18			

Ante la presencia de valores perdidos y con la intención de contar con el máximo número de sujetos posibles en cada comparación, se utilizó la T de Student para grupos relacionados entre parejas de condiciones de tratamiento.

Las comparaciones que mostraron diferencias significativas fueron las de proteínas, tanto entre los pares basal-placebo como basal-melatonina ($T(18)=-2,288$, $p=0,034$ y $T(20)=-2,551$, $p=0,019$ respectivamente); la de Fosfatasa Alcalina entre basal y placebo ($T(18)=-2,237$, $p=0,038$) siendo marginal (Consideraremos marginal las diferencias cuyos niveles de significación son menores que 0,10 pero

mayores que 0,05 ($0,05 < p < 0,10$)) la diferencia del mismo parámetro entre los pares basal y melatonina ($T(20)=-1,716$, $p=0,010$), las del parámetro Sodio entre los pares basal-placebo y basal-melatonina ($T(18)=2,194$, $p=0,042$ y $T(20)=2,239$, $p=0,037$) y, finalmente, la de hemoglobina glicosilada entre los niveles basal y placebo ($T(18)=2,231$, $p=0,039$).

En la *Tabla 9* se muestran los valores de *d* de Cohen asociados a las distintas comparaciones que han mostrado diferencias significativas entre grupos y en la *Tabla 10* los intervalos de confianza de la media de los contrastes.

Tabla 9. VALORES DE D DE COHEN ASOCIADOS A LAS DISTINTAS COMPARACIONES QUE HAN MOSTRADO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

	d de Cohen	Percentile Standing
Proteína T, Basal – Proteína T, Placebo	1,079	86
Proteína T, Basal – Proteína T, Melatonina	1,141	86
F. Alcalina, Basal – F. Alcalina, Placebo	1,055	86
Sodio, Basal – Sodio, Placebo	1,034	84
Sodio, Basal – Sodio, Melatonina	1,001	84
H. Glicosilada, Basal – H. Glicosilada, Placebo	1,052	86

Tabla 10. INTERVALOS DE CONFIANZA DE LA MEDIA DE LOS CONTRASTES DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

	Media	Desv. típica	Error tip. de la media	95% intervalo confianza para la diferencia	
				Inferior	Superior
Proteína T, Basal – Proteína T, Placebo	-0,221	0,4211	0,0966	-0,424	-0,018
Proteína T, Basal – Proteína T, Melatonina	-0,252	0,4535	0,0990	-0,459	-0,046
F. Alcalina, Basal – F. Alcalina, Placebo	-14,000	27,2740	6,2570	-27,150	-0,850
Sodio, Basal – Sodio, Placebo	2,210	4,3920	1,0080	0,090	4,330
Sodio, Basal – Sodio, Melatonina	2,140	4,3850	0,9570	0,150	4,140
H. Glicosilada, Basal – H. Glicosil, Placebo	0,242	0,4730	0,1085	0,014	0,470

4.3. Parámetros Lipídicos

La *Tabla 11* muestra los descriptivos de los índices sobre lípidos medidos en cada fase del ensayo. En la *Tabla 12* aparecen los descriptivos y estadísticos de las pruebas de ANOVA de los parámetros que

obtuvieron diferencias significativas entre los tres momentos de medición en función del tratamiento aplicado.

Tabla 11.- ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS PARÁMETROS LIPÍDICOS OBTENIDOS EN LAS DISTINTAS MEDICIONES

	N	Media		Desv. Típica	Límites		
		Estadístico	Error típico		Inferior	Superior	
CT[mg/dl]	Basal	22	221,27	7,556	35,439	205,560	236,985
	Placebo	19	237,58	9,906	43,181	216,766	258,391
	Melatonina	21	233,52	9,498	43,524	213,712	253,336
Triglicéridos [mg/dl]	Basal	22	98,18	7,045	33,042	83,532	112,832
	Placebo	19	107,63	10,068	43,885	86,480	128,784
	Melatonina	21	103,62	5,791	26,540	91,538	115,700
CHDL [mg/dl]	Basal	22	55,05	3,240	15,199	48,307	61,784
	Placebo	19	58,53	3,976	17,331	50,173	66,880
	Melatonina	21	55,62	3,129	14,337	49,093	62,145
CLDL [mg/dl]	Basal	22	146,73	6,827	32,023	132,529	160,925
	Placebo	19	157,37	8,683	37,846	139,127	175,610
	Melatonina	21	157,14	8,520	39,041	139,371	174,914
CVLDL [mg/dl]	Basal	22	21,55	2,129	9,984	17,119	25,972
	Placebo	19	21,68	1,972	8,596	17,541	25,827
	Melatonina	21	20,76	1,161	5,319	18,341	23,183
CT / HDL	Basal	22	4,20	0,220	1,031	3,747	4,661
	Placebo	19	4,28	0,247	1,078	3,759	4,799
	Melatonina	21	4,36	0,211	0,966	3,922	4,801

Tabla.12.- ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE PARÁMETROS LIPÍDICOS OBTENIDOS EN LAS DISTINTAS MEDICIONES CUYOS CONTRASTES RESULTARON SIGNIFICATIVOS

		Media	Desv. típ.	N	F	GI entre e intra	p
CLDL [mg/dl]	Basal	146,50	34,687	18			
	Placebo	156,83	38,870	18	3,939	2; 34	0,029
	Melatonina	160,00	41,032	18			

Las comparaciones que mostraron diferencias significativas fueron las CLDL, tanto entre los pares basal-placebo como basal-melatonina ($T(18)=-2,107$, $p=0,049$ y $T(20)=-2,190$, $p=0,041$) respectivamente.

han mostrado diferencias significativas entre grupos y en la *Tabla 14* los intervalos de confianza de la media de los contrastes.

En la *Tabla 13* se muestran los valores de *d* de Cohen asociados a las distintas comparaciones que

Tabla 13. VALORES DE D DE COHEN ASOCIADOS A LAS DISTINTAS COMPARACIONES QUE HAN MOSTRADO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS DE PARÁMETROS LIPÍDICOS

	d de Cohen	Percentile Standing
CLDL, Basal-CLDL, Placebo	0,993	84
CLDL, Basal-CLDL, Melatonina	0,979	84

Tabla 14. INTERVALOS DE CONFIANZA DE LA MEDIA DE LOS CONTRASTES DE LOS PARÁMETROS LIPÍDICOS

	Media	Desv. típica	Error tip. de la media	95% intervalo confianza para la diferencia	
				Inferior	Superior
CLDL, Basal-CLDL, Placebo	-10,789	22,3223	5,1211	-21,548	-0,030
CLDL, Basal-CLDL, Melatonina	-10,476	21,9172	4,7827	-20,453	-0,500

4.4. Parámetros Hormonales

La *Tabla 15* muestra los descriptivos de cada parámetro hormonal por medición (basal, placebo y melatonina). En la *Tabla 16* aparecen los descriptivos y estadísticos de las pruebas de

ANOVA de los parámetros que obtuvieron diferencias significativas entre los tres momentos de medición en función del tratamiento aplicado.

Tabla 15. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS PARÁMETROS HORMONALES OBTENIDOS EN LAS DISTINTAS MEDICIONES

		N	Media		Desv. Típica	Límites	
			Estadístico	Error típico		Inferior	Superior
TSH [mUI/ml]	Basal	22	1,582	0,2144	1,0055	1,065	2,100
	Placebo	19	1,628	0,1829	0,7972	1,181	2,075
	Melatonina	21	1,750	0,2234	1,0236	1,209	2,291
FT4 [ng/dl]	Basal	21	1,142	0,0322	0,1474	1,064	1,220
	Placebo	18	1,136	0,0386	0,1636	1,041	1,230
	Melatonina	20	1,168	0,0313	0,1400	1,092	1,244
T3 [ng/ml]	Basal	21	0,793	0,0301	0,1381	0,720	0,866
	Placebo	19	0,808	0,0213	0,0929	0,756	0,860
	Melatonina	21	0,772	0,0295	0,1354	0,700	0,844
Cortisol [ng/ml]	Basal	12	163,183	17,8808	61,9408	116,817	209,550
	Placebo	10	191,340	15,8721	50,1921	148,723	233,957
	Melatonina	11	195,364	12,0953	40,1155	163,507	227,220
PTH [pg/ml]	Basal	21	50,486	3,1327	14,3558	42,895	58,077
	Placebo	18	42,428	4,0797	17,3085	32,400	52,456
	Melatonina	20	37,305	3,3061	14,7855	29,260	45,350
Prolactina [mUI/ml]	Basal	22	285,793	43,1209	202,2550	181,706	389,880
	Placebo	19	213,768	15,2197	66,3412	176,556	250,981
	Melatonina	21	294,976	70,1666	321,5438	124,955	464,998
Testosterona [nmol/l]	Basal	22	6,071	1,6348	7,6678	2,125	10,017
	Placebo	19	7,136	1,8939	8,2553	2,505	11,766
	Melatonina	21	6,451	1,7658	8,0917	2,173	10,730
DHEA-S [mg/dl]	Basal	19	54,400	6,9249	30,1848	37,469	71,331
	Placebo	18	60,033	8,3982	35,6304	39,390	80,676
	Melatonina	18	54,867	6,1494	26,0896	39,751	69,982
FSH [mUI/ml]	Basal	22	38,440	5,3347	25,0217	25,563	51,317
	Placebo	19	37,975	5,3803	23,4521	24,820	51,130
	Melatonina	21	35,609	4,6977	21,5278	24,226	46,992
LH [mUI/ml]	Basal	22	25,083	3,7626	17,6481	16,001	34,166
	Placebo	19	23,902	3,4484	15,0313	15,471	32,333
	Melatonina	21	22,883	2,9588	13,5590	15,714	30,053
Estradiol [pg/ml]	Basal	22	27,273	1,5489	7,2649	23,534	31,012
	Placebo	19	26,842	1,9045	8,3017	22,185	31,499
	Melatonina	21	29,000	2,3805	10,9087	23,232	34,768
Insulina [µg/ml]	Basal	21	10,360	0,9835	4,5070	7,976	12,743
	Placebo	17	11,518	1,1853	4,8871	8,587	14,449
	Melatonina	20	13,893	2,5471	11,3908	7,695	20,091

Tabla 16. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS PARÁMETROS HORMONALES OBTENIDOS EN LAS DISTINTAS MEDICIONES CUYOS CONTRASTES RESULTARON SIGNIFICATIVOS

		Media	Desv. típ.	N	F	Gl entre e intra	p
Cortisol [ng/ml]	Basal	152,22	60,131	10	5,236	2; 18	0,0161
	Placebo	191,34	50,192	10			
	Melatonina	200,30	38,604	10			
PTH [pg/ml]	Basal	52,18	13,026	17	8,87	2; 32	0,0001
	Placebo	42,67	17,810	17			
	Melatonina	38,05	14,456	17			

Para conocer cuáles de las comparaciones dos a dos entre los tres niveles aplicados resultaban significativas, se aplicó la prueba T de Student, obteniéndose los siguientes resultados:

Las comparaciones que mostraron diferencias significativas fueron las de Cortisol, tanto entre los pares basal-placebo como basal-melatonina ($T(9)=-2,364$, $p=0,042$ y $T(10)=-2,818$, $p=0,018$) respectivamente, y la de PTH entre basal y placebo

($T(17)=2,423$, $p=0,027$) y basal-melatonina ($T(19)=4,273$, $p=0,000$).

En la *Tabla 17* se muestran los valores de *d* de Cohen asociados a las distintas comparaciones que han mostrado diferencias significativas entre grupos y en la *Tabla 18* Los intervalos de confianza de la media de los contrastes.

Tabla 17. VALORES DE D DE COHEN ASOCIADOS A LAS DISTINTAS COMPARACIONES QUE HAN MOSTRADO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS DE LOS PARÁMETROS HORMONALES

	d de Cohen	Percentile Standing
Cortisol, Basal – Cortisol, Placebo	1,576	94,5
Cortisol, Basal – Cortisol, Melatonina	1,782	96,4
PTH, Basal – PTH, Placebo	1,175	88,0
PTH, Basal – PTH, Melatonina	1,961	97,7

Tabla 18. INTERVALOS DE CONFIANZA DE LA MEDIA DE LOS CONTRASTES DE LOS PARÁMETROS HORMONALES

	Media	Desv. típica	Error tip. de la media	95% intervalo confianza para la diferencia	
				Inferior	Superior
Cortisol, Basal – Cortisol, Placebo	-39,120	52,3370	16,5504	-76,560	-1,680
Cortisol, Basal – Cortisol, Melatonina	-40,345	47,4897	14,3187	-72,249	-8,441
PTH, Basal – PTH, Placebo	8,750	15,3237	3,6118	1,130	16,370
PTH, Basal – PTH, Melatonina	14,000	14,6519	3,2763	7,143	20,857

4.5. Inmunidad Humoral

En cuanto al análisis de parámetros Ig, C3 y C4, en la *Tabla 19* aparecen los estadísticos descriptivos obtenidos de las distintas mediciones. Nada se opone a afirmar que estas medidas son estadísticamente

similares entre sí, independientemente de que se obtengan en condición basal, bajo la administración de placebo o bajo la administración de melatonina.

Tabla 19. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS PARÁMETROS DE INMUNIDAD HUMORAL OBTENIDOS EN LAS DISTINTAS MEDICIONES

		N	Media		Desviación típica	Límites	
			Estadístico	Error típico		Inferior	Superior
Ig A [mg/dl]	Basal	22	249,36	18,982	89,032	203,54	295,18
	Placebo	19	262,95	23,985	104,547	204,30	321,59
	Melatonina	21	259,14	22,801	104,489	203,89	314,39
Ig G [mg/dl]	Basal	22	989,36	54,454	255,413	857,92	1120,81
	Placebo	19	967,63	52,305	227,991	839,75	1095,52
	Melatonina	21	970,14	55,493	254,299	835,68	1104,61
Ig M [mg/dl]	Basal	22	116,86	22,773	106,816	61,89	171,83
	Placebo	19	137,26	31,706	138,203	59,74	214,78
	Melatonina	21	106,14	14,557	66,708	70,87	141,42
C3 [mg/dl]	Basal	22	126,18	4,858	22,784	114,46	137,91
	Placebo	19	123,16	5,256	22,911	110,31	136,01
	Melatonina	21	122,86	3,992	18,296	113,18	132,53
C4 [mg/dl]	Basal	22	25,18	1,285	6,029	22,08	28,28
	Placebo	19	25,32	1,764	7,689	21,00	29,63
	Melatonina	21	25,33	1,477	6,770	21,75	28,91

4.6. Inmunidad Celular

En cuanto al análisis de subpoblaciones linfocitarias, en la *Tabla 20* aparecen los estadísticos descriptivos obtenidos de las distintas mediciones. No

se han encontrado diferencias significativas entre las tres mediciones en ninguno de estos indicadores.

Tabla.20-. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS PARÁMETROS DE INMUNIDAD CÉLULAR OBTENIDOS EN LAS DISTINTAS MEDICIONES

		N	Media		Desviación típica	Límites	
			Estadístico	Error típico		Inferior	Superior
CD 3 [%]	Basal	22	71,50	2,067	9,694	66,51	76,49
	Placebo	18	71,78	2,749	11,665	65,02	78,54
	Melatonina	21	71,00	2,054	9,413	66,02	75,98
CD 19 [%]	Basal	22	10,00	1,103	5,173	7,34	12,66
	Placebo	18	9,78	1,277	5,418	6,64	12,92
	Melatonina	21	10,76	1,064	4,878	8,18	13,34
CD 4 [%]	Basal	22	42,36	1,864	8,743	37,86	46,86
	Placebo	18	44,00	2,686	11,397	37,40	50,60
	Melatonina	21	42,57	2,125	9,739	37,42	47,72
CD 8 [%]	Basal	22	21,82	1,681	7,884	17,76	25,88
	Placebo	18	22,28	2,014	8,546	17,33	27,23
	Melatonina	21	23,33	1,735	7,952	19,13	27,54
CD 4 / CD 8	Basal	22	2,35	0,290	1,359	1,65	3,05
	Placebo	18	2,38	0,319	1,355	1,60	3,17
	Melatonina	21	2,15	0,248	1,136	1,55	2,75

4.7. Análisis de los Test

En la *Tabla 21* se muestran los estadísticos descriptivos de los distintos tests obtenidos bajo las tres condiciones de tratamiento, con todos los

participantes de los que se obtuvieron datos en cada momento.

Tabla 21. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS TESTS EMPLEADOS EN LAS DISTINTAS VALORACIONES

		N	Media		Desviación típica	Límites	
			Estadístico	Error típico		Inferior	Superior
Test de Valoración del Sueño (NHSMI)	Basal	22	3,91	0,451	2,114	2,97	4,85
	Placebo	19	3,63	0,558	2,432	2,46	4,80
	Melatonina	21	1,95	0,405	1,857	1,11	2,80
Escala de Depresión geriátrica Yesavage	Basal	22	8,14	1,026	4,814	6,00	10,27
	Placebo	19	7,32	1,162	5,067	4,87	9,76
	Melatonina	21	6,10	1,148	5,262	3,70	8,49
Cuestionario de Apoyo Social de Duke	Basal	22	40,73	1,516	7,113	37,57	43,88
	Placebo	19	42,21	1,442	6,286	39,18	45,24
	Melatonina	21	42,10	1,447	6,633	39,08	45,11

		N	Media		Desviación típica	Límites	
			Estadístico	Error típico		Inferior	Superior
Escala de Ansiedad de Goldberg	Basal	22	2,50	0,561	2,632	1,33	3,67
	Placebo	19	1,84	0,618	2,693	0,54	3,14
	Melatonina	21	0,86	0,416	1,905	-0,01	1,72
Protocolo DETERMINE (Nutritional Screening Initiative)	Basal	22	2,32	0,402	1,887	1,48	3,15
	Placebo	19	2,42	0,454	1,981	1,47	3,38
	Melatonina	21	2,29	0,421	1,927	1,41	3,16
Escala de Barthel para actividades básicas	Basal	22	97,32	0,825	3,872	95,60	99,03
	Placebo	19	98,26	0,518	2,257	97,18	99,35
	Melatonina	21	96,52	1,536	7,040	93,32	99,73
Escala de Lawton para actividades instrumentales	Basal	22	7,95	0,045	0,213	7,86	8,05
	Placebo	19	7,95	0,053	0,229	7,84	8,06
	Melatonina	21	7,76	0,194	0,889	7,36	8,17
Miniexamen Cognoscitivo de Lobo	Basal	22	31,05	0,615	2,886	29,77	32,33
	Placebo	19	32,89	0,425	1,853	32,00	33,79
	Melatonina	21	33,10	0,413	1,895	32,23	33,96

En la *Tabla 22* se ofrecen los indicadores que mostraron algún tipo de cambio significativo covariando con el tratamiento.

Tabla 22. DESCRIPTIVOS Y RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE ANOVA DE LOS INDICADORES QUE MOSTRARON DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS GLOBALES

		Media	Desv. típ.	N	F	Gl entre e intra	p
Test de Valoración del Sueño (NHSMI)	Basal	3,72	2,218	18	7,505	1,6; 26,6	0,0046
	Placebo	3,44	2,357	18			
	Melatonina	1,78	1,833	18			
Escala de Depresión geriátrica Yesavage	Basal	7,33	4,703	18	3,445	2; 34	0,0434
	Placebo	7,06	5,081	18			
	Melatonina	5,61	5,479	18			
Cuestionario de Apoyo Social de Duke	Basal	42,39	6,661	18	3,245	1,6; 26,5	0,0658
	Placebo	42,78	5,946	18			
	Melatonina	43,44	6,070	18			
Escala de Ansiedad de Goldberg	Basal	2,28	2,516	18	5,357	2; 34	0,0095
	Placebo	1,50	2,307	18			
	Melatonina	0,50	1,043	18			
Miniexamen Cognoscitivo de Lobo	Basal	31,28	2,986	18	9,896	1,3; 22,8	0,0023
	Placebo	32,94	1,893	18			
	Melatonina	33,33	1,749	18			

En cuanto a las pruebas por pares, se ofrecen a continuación los resultados obtenidos en los indicadores que muestran diferencias significativas en la prueba general de ANOVA mediante el análisis de T de Student para grupos relacionados.

Las comparaciones que mostraron diferencias significativas fueron las de **Sueño**, tanto entre los pares basal-melatonina como placebo-melatonina (T(20)=3,800, p=0,001 y T(17)=2,464, p=0,025, respectivamente), **Depresión** entre basal-melatonina (T(20)=2,458, p=0,023) siendo marginal la diferencia del mismo parámetro entre el par placebo-melatonina (T(17)=1,860, p=0,080); **Apoyo Social** con diferencias entre placebo-melatonina (T(17)=-2,486, p=0,024) y

diferencias marginales entre el par basal-melatonina (T(20)=-1,776, p=0,091); **Ansiedad** con diferencias entre basal-melatonina y marginales placebo-melatonina (T(20)=2,454, p=0,023 y T(17)=1,886, p=0,076, respectivamente), y finalmente, **Miniexamen Cognoscitivo** con diferencias entre los pares basal-placebo y basal-melatonina (T(18)=-2,590, p=0,018 y T(20)=-4,516, p=0,000, respectivamente).

En la *Tabla 23* Se muestran los valores de d de Cohen asociados a las distintas comparaciones que han mostrado diferencias significativas entre grupos y en la *Tabla 24* los intervalos de confianza de la media de los contrastes.

Tabla 23. VALORES DE D DE COHEN ASOCIADOS A LAS DISTINTAS COMPARACIONES QUE HAN MOSTRADO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS DE LOS TESTS

	d de Cohen	Percentile Standing
Sueño, Basal – Sueño, Melatonina	1,699	95,5
Sueño, Placebo – Sueño, Melatonina	1,195	88,0
Depresión, Basal – Depresión, Melatonina	1,099	86,0
Apoyo social, Placebo – Apoyo social, Melatonina	1,206	88,0
Ansiedad, Basal – Ansiedad, Melatonina	1,097	86,0
MEC, Basal – MEC, Placebo	1,221	88,0
MEC, Basal – MEC, Melatonina	2,020	97,7

Tabla 24. INTERVALOS DE CONFIANZA DE LA MEDIA DE LOS CONTRASTES DE LOS TESTS

	Media	Desv. típica	Error tip. de la media	95% intervalo confianza para la diferencia	
				Inferior	Superior
Sueño, Basal – Sueño, Melatonina	1,810	2,1822	0,4762	0,816	2,803
Sueño, Placebo – Sueño, Melatonina	1,667	2,8697	0,6764	0,240	3,094
Depresión, Basal – Depresión, Melatonina	1,714	3,1960	0,6974	0,259	3,169
A. Social, Placebo – A. Social, Melatonina	-0,667	1,1376	0,2681	-1,232	-0,101
Ansiedad, Basal – Ansiedad, Melatonina	1,381	2,5783	0,5626	0,207	2,555
MEC, Basal – MEC, Placebo	-1,526	2,5684	0,5892	-2,764	-0,288
MEC, Basal – MEC, Melatonina	-2,143	2,1745	0,4745	-3,133	-1,153

4.8. Gráficas

Fig. 16.- COMPARATIVA SUEÑO: BASAL / MELATONINA

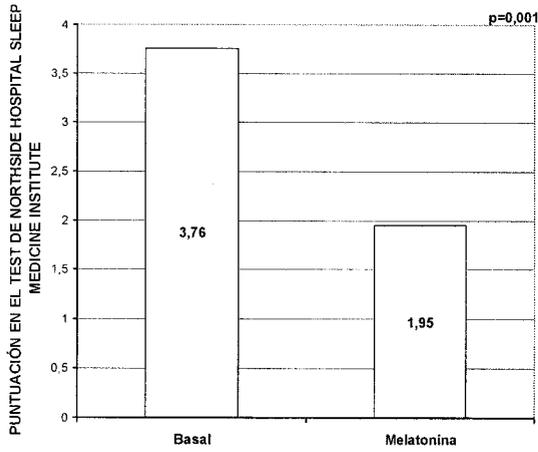


Fig. 17.- COMPARATIVA SUEÑO: PLACEBO / MELATONINA

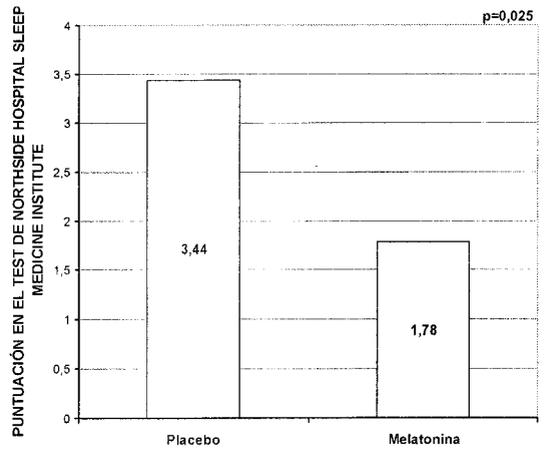


Fig. 18.- COMPARATIVA COGNOSCITIVO: BASAL / PLACEBO

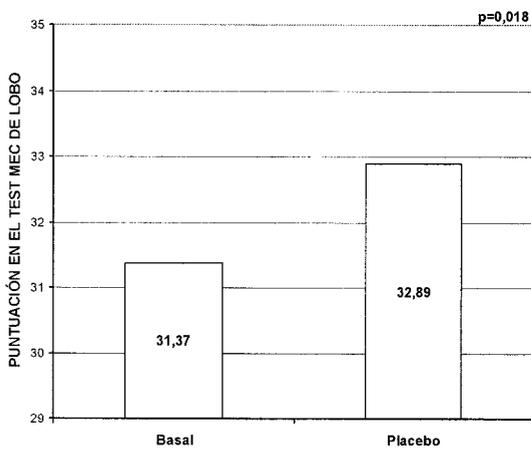


Fig. 19.- COMPARATIVA COGNOSCITIVO: BASAL / MELATONINA

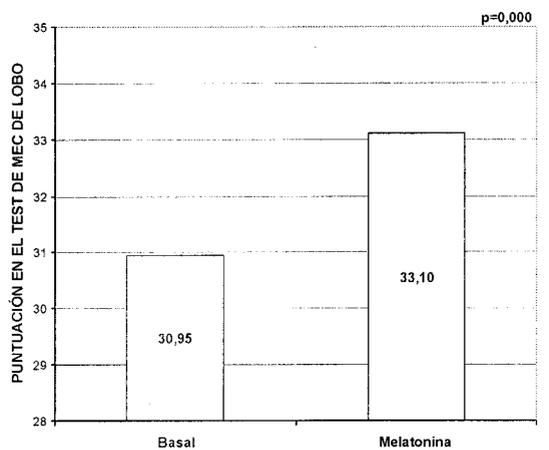


Fig. 20.- COMPARATIVA ANSIEDAD: BASAL / MELATONINA

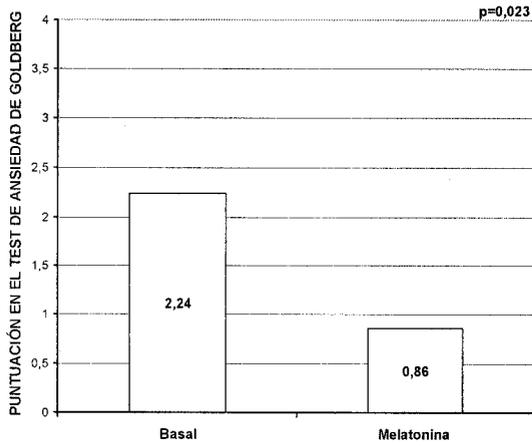


Fig. 21.- COMPARATIVA ANSIEDAD: PLACEBO / MELATONINA

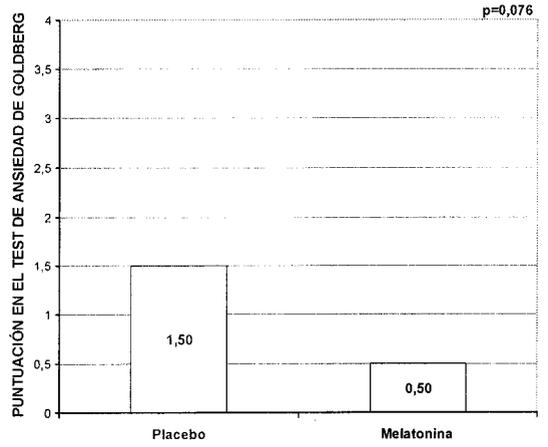


Fig. 22.- COMPARATIVA APOYO SOCIAL: BASAL / MELATONINA

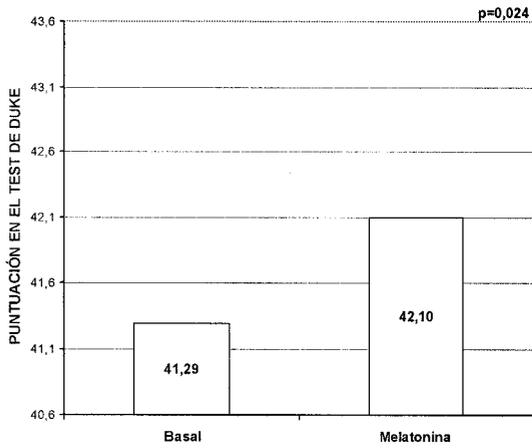


Fig. 23.- COMPARATIVA APOYO SOCIAL: PLACEBO / MELATONINA

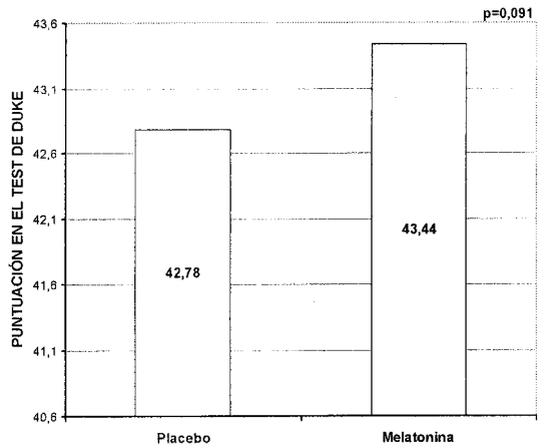


Fig. 24.- COMPARATIVA DEPRESIÓN:
BASAL / MELATONINA

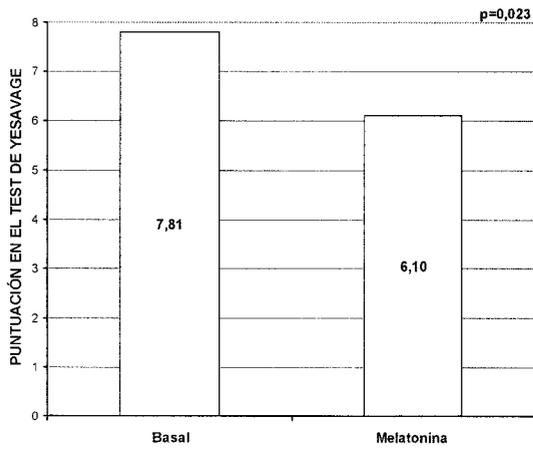
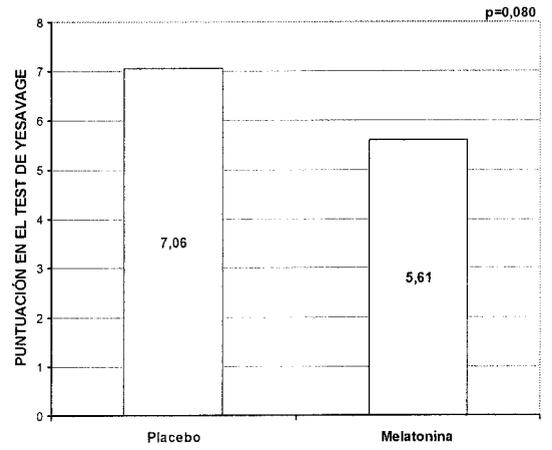


Fig. 25.- COMPARATIVA DEPRESIÓN:
PLACEBO / MELATONINA



Discusión

5. DISCUSIÓN

5.1. Validez del Ensayo

Este ensayo clínico se ha intentado efectuar siguiendo un protocolo adecuado, respetando los derechos de los pacientes incluidos en el mismo, garantizando la validez de los datos y los resultados obtenidos.

El ensayo se orientaba hacia una cuestión claramente definida: ¿Podría la melatonina ser efectiva en el tratamiento del insomnio crónico primario del mayor?

Esta pregunta fue el principal determinante de los aspectos metodológicos, criterios de inclusión, tipo de ensayo clínico, duración y parámetros a medir.

5.1.1. SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

La muestra se seleccionó a partir de voluntarios mayores de 65 años que presentaban alteraciones en el patrón sueño – vigilia con o sin toma de fármacos hipnóticos.

El reclutamiento de los pacientes se hizo a través del contacto con su Centro de Atención Primaria.

El número reclutado de participantes fue de 22, de los cuales, completaron el ensayo 18.

5.1.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

No se emplearon criterios de inclusión muy restrictivos. Esto ofrecía una muestra más heterogénea que permitía aplicar las conclusiones a

una población de referencia más amplia. Básicamente se pedía a los participantes la existencia del trastorno de sueño primario y la ausencia de deterioro cognitivo asociado, enfermedad neoplásica conocida o descompensación de enfermedad crónica.

Se excluyeron del ensayo todos aquellos que no cumplían los criterios de inclusión y aquellos en los que existía una causa identificable de su trastorno de sueño: dolor, nicturia, apnea del sueño, etc...

5.1.3. ASIGNACIÓN ALEATORIA

Dado el tamaño de la muestra, se optó por incluir a todos los participantes tanto en el grupo caso como en el control, en lugar de la asignación aleatoria en grupos de caso y control. Esto permitía una distribución equilibrada de las características de los pacientes en los diferentes grupos de tratamiento, ya que se trataba de los mismos pacientes en cada grupo.

5.1.4. ENMASCARAMIENTO

Se trata de un ensayo doble ciego, es decir, ni los participantes ni el investigador principal conocíamos cual era el tratamiento administrado en cada momento, con ello se intentaba no influir en el comportamiento ni en la evolución de los pacientes y también eliminar un posible sesgo de observación.

Con el fin de asegurar precisamente este doble ciego, fue necesario que la forma farmacéutica, vía y momento de administración, así como el aspecto de

las sustancias administradas y envasado de las mismas, no difirieran entre sí.

5.1.5. EFECTO DE ORDEN DE APLICACIÓN Y RESIDUAL

Para controlar el efecto debido al orden de aplicación se empleó la técnica de reequilibrado, es decir, la mitad de los participantes siguieron el orden de medición: Basal – Placebo – Melatonina, y la otra mitad: Basal – Melatonina – Placebo.

Para controlar el efecto residual de los fármacos se distanció en el tiempo (14 días) la finalización del primer tratamiento con el inicio del segundo. Este efecto de darse, se hubiera producido en la condición Melatonina – Placebo y no en Placebo – Melatonina.

5.1.6. ANÁLISIS DE DATOS

Una vez finalizada la recogida de datos y comprobada la comparabilidad de los grupos formados se procedió al tratamiento estadístico de los mismos. Se realizaron pruebas globales de diferencias de medidas para más de dos grupos relacionados F de ANOVA. De hallarse diferencias globales, se realizaron a continuación contrastes por pares de tratamientos tomados dos a dos, utilizando el método de T de Student para pares relacionados. El tamaño del efecto observado, es decir, la magnitud de las diferencias en unidades tipificadas, se expresó mediante el valor de la d de Cohen y el Percentile Standing y la precisión de la estimación de dicho efecto mediante sus intervalos de confianza.

5.1.7. RESULTADOS

Se analizaron en cada momento de la medición tanto los parámetros de laboratorios antes detallados, como las puntuaciones en los distintos test. Todas las

escalas empleadas están validadas y aceptadas, eligiéndose para el test del Sueño el empleado por la Unidad de Sueño del Northside Hospital Sleep Medicine Institute de Georgia (Atlanta), ya que nos pareció un test completo, con preguntas formuladas de forma sencilla y fácilmente autoadministrable.

Se tomaron como significativas aquellas diferencias observadas con un valor de $p < 0,05$ y con significación marginal aquellas comprendidas entre 0.1 y 0.05. Asimismo se especificaron aquellas diferencias tanto clínica como estadísticamente significativas de las que sólo fueron estadísticas.

5.1.8. EXTRAPOLACIÓN DE RESULTADOS. LIMITACIONES

Es siempre difícil, y ahí radica la limitación, extrapolar los resultados obtenidos en ensayos clínicos a la práctica habitual. Los ensayos clínicos generalmente se realizan a un número limitado de sujetos, y si además como ocurre en nuestro caso el tratamiento no está aprobado por la FDA, su comercialización no está controlada y en ciertas zonas se considera suplemento dietético del cual se puede abusar, el intentar normalizar situaciones, indicaciones, dosis, etc... es aún mucho más difícil.

La duración del ensayo ha sido menor que el tiempo teórico de tratamiento para este trastorno en la práctica clínica diaria, pero ha estado exento de efectos secundarios atribuibles al mismo.

La dosis ha sido fija y se han intentado suprimir otros tratamientos concomitantes para el mismo trastorno, cosa que no suele ocurrir en la práctica habitual en la que la población es más heterogénea, con patologías o trastornos a veces no tan bien definidos, que habitualmente toman más de un fármaco para dicho trastorno si no está bien controlado, a dosis variable y con necesidad de prolongar más en el tiempo su toma.

En nuestro caso el seguimiento ha sido riguroso, tanto para buscar eficacia como posibles efectos

secundarios, asegurando una información completa a los participantes.

5.1.9. ASPECTOS ÉTICOS

Se han cumplido tres condiciones que garantizan el estándar ético del ensayo:

1. Existencia de una duda razonable sobre la relación beneficio/riesgo del tratamiento.
2. Diseño.
3. Consentimiento informado por escrito.

En el debate existente sobre la ética de incluir un grupo de control tratado con placebo, entendemos que todos los participantes recibieron el que nosotros creíamos el tratamiento más eficaz, ya que todos recibieron melatonina, estaban informados de las posibles "molestias" al recibir placebo en cuanto a su descanso nocturno y se les dio la libertad de recurrir a su tratamiento hipnótico habitual en cualquier momento siempre que este hecho nos fuese comunicado.

5.2. Efectos en el Patrón de Sueño

Las encuestas entre la población general revelan que más del 40 % de las personas mayores de 65 años se quejan de trastornos de sueño y que 1 de cada 3 pacientes que se atiende en atención primaria, consulta por este síntoma ya sea como algo agudo o permanente en el tiempo.

Los hipnóticos son la primera medicación utilizada para el manejo del insomnio a corto plazo. La población anciana recibe dos veces más hipnóticos que la joven y es más propensa a convertirse en un consumidor a largo plazo de este grupo de fármacos.

El insomnio y el uso crónico de medicación psicótropa causan accidentes, aumento de la morbi-mortalidad, mayor utilización de los recursos sanitarios y ánimo depresivo. En pacientes con demencia, las alteraciones del sueño pueden precipitar la institucionalización. El uso de BDZ, especialmente las de vida media larga, antidepresivos tricíclicos y neurolépticos han demostrado aumentar la incidencia de fractura de cadera entre la población anciana al aumentar el riesgo de caídas. La incidencia anual de las mismas entre la población de 65-70 años es aproximadamente del 25 %, pasando al 47 % después

de los 75 y aumentando después de los 80 para disminuir posteriormente. Esta incidencia es mayor en las mujeres hasta los 75 años ^[371]. Es decir, una tercera parte de las personas mayores de 65 años se caen una vez al año, y de éstas, la mitad vuelve a caer.

No es objeto de este trabajo realizar un análisis económico de las consecuencias que traen consigo las caídas en este grupo etario, ni tampoco analizar de forma pormenorizada los factores precipitantes de las mismas. Y aunque parece evidente que no podemos evitar que nuestros mayores se caigan, si parece sensato intentar disminuir los factores contribuyentes.

Este ensayo nos abre un camino esperanzador a ese respecto, por un lado nos ofrece la posibilidad de tratar con éxito un problema de bastante prevalencia en el mayor: el insomnio. Y por otro nos brinda la posibilidad de hacerlo sin efectos secundarios ni los riesgos que conlleva el uso de hipnóticos benzodicepinicos.

De nuestros voluntarios, el 90 % sufría insomnio crónico y el 10 % restante presentaba trastornos de

sueño de corta duración que estaban en relación a sintomatología ansiosa y afectiva con curso fluctuante.

De los 14 voluntarios que tomaban fármacos para combatirlo, 1 dejó de tomarlo tanto en la fase de placebo como de melatonina; 9 fueron capaces de hacerlo durante la toma de melatonina pero no durante la de placebo y 4 de ellos no lo pudieron dejar en ninguno de los momentos de medición. El abandono diferencial en función del abandono del tratamiento es significativo al menos con $\alpha 0,05$ (Q de Cochran(2)=18,200, $p=0,000$).

Fig. 26.- ABANDONOS DEL TRATAMIENTO BDZ DURANTE EL ESTUDIO

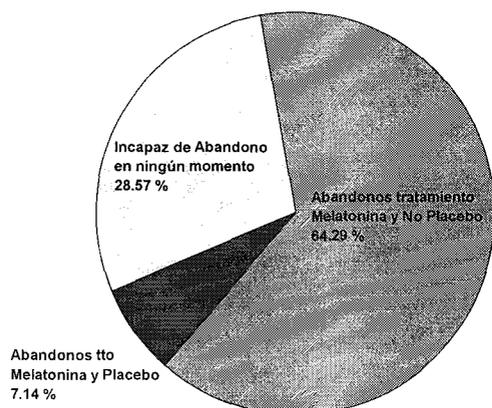
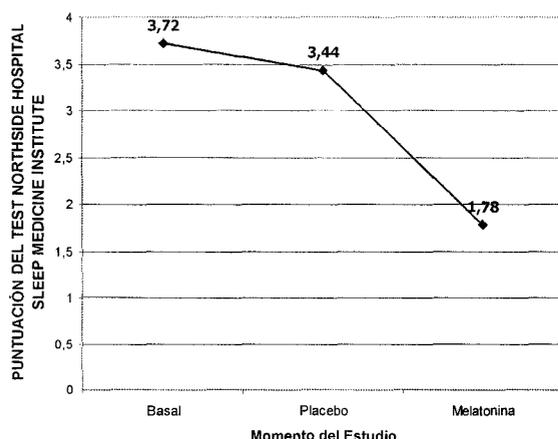


Fig. 27.- TENDENCIAS DE VALORES SIGNIFICATIVOS: SUEÑO



Analizando a posteriori estos cuatro casos que no pueden abandonar las BDZ, uno de ellos se trataba de un paciente con distimia depresiva de más de cinco años de evolución por duelo patológico; otro tenía una mala higiene de sueño y en otro se atribuyó a la existencia de tinnitus severo que impedía un correcto descanso nocturno.

Son resultados similares a los observados anteriormente por otros grupos de trabajo [128,234, 236, 240] aunque la literatura existente al respecto a veces se muestra bastante contradictoria.

Cuando un clínico elige un tipo de medicación hipnótica, lo ha hecho por un lado en base a su eficacia como tal y por otro en base a perfil de efectos secundarios. La ausencia-escasez de efectos secundarios de la melatonina la hacen especialmente favorable, pero ¿cómo podemos medir su eficacia como hipnótico? Es precisamente en este punto en que las experiencias clínicas existentes se diversifican.

Algunos, como nosotros, han tenido como objetivo evaluar una mejoría subjetiva de sueño [128, 240], otros sin embargo han optado por intentar demostrar cambios significativos en el tratado electroencefalográfico [234, 238, 372] o actigráfico [236, 373, 374]. Probablemente lo más acertado sea una medición combinada de ambos parámetros.

Lo primero nos da información subjetiva del paciente, una sensación de mejora en el sueño es el objetivo clínico esperado; lo segundo nos podría aproximar más al aspecto cuantitativo, dosis eficaz y medidas más completas de su acción hipnótica.

Un aspecto útil en la medida de parámetros combinados sería el poder correlacionar pequeños cambios electroencefalográficos con cambios subjetivos, o expresado de otra manera, si existe variación electroencefalográfica cuando hay cambios subjetivos.

Cuando se diseñó este estudio se decidió utilizar como indicador de evaluación del sueño, el aspecto subjetivo y la capacidad o no de interrumpir el tratamiento hipnótico clásico. El test de evaluación

empleado fue el Northside Hospital Sleep Medicine Institute (Se adjunta en documento Anexo).

No determinamos la cantidad de 6-SMEL excretada en orina, porque por el rango de edad de nuestros voluntarios, sus niveles estarían ya de por sí disminuidos y el consumo crónico de BDZ probablemente lo habría reducido aun más. Tampoco teníamos un grupo control sin insomnio para poder comparar. Cardinali et al en 2002 [375], Baskett et al en 2003 [376] y Monti et al en 1999 [234]; no hallan correlación entre niveles disminuidos de 6SMT y gravedad del insomnio; mientras que Haimov [128] y Attenburrow [131] et al concluyen que el grupo de ancianos con insomnio tiene niveles más bajos que el control y además un retraso en el pico secretor.

La dosis de melatonina empleada fue de 5 mg. Se han realizado estudios exitosos con dosis desde 0,1 mg hasta 100 mg para el tratamiento de los trastornos de sueño [377]. A la dosis que empleamos se consigue un pico plasmático entre 750 pg/ml y 5,0-10,0 ng/ml. Son niveles por encima de los fisiológicos durante 4-6 h tras su administración. Algunos autores postulan que la dosis empleada debería conseguir niveles fisiológicos y no farmacológicos por el riesgo de somnolencia diurna y probable pérdida de eficacia quizás debido a una regulación a la baja de receptores [378]. No hay consenso al respecto.

Se indicó a nuestros voluntarios que la hora de administración fuera 30 minutos antes de ir a la cama. Diferentes horas de toma se han empleado (2 horas antes de acostarse, inmediatamente al apagar las luces...).

Aunque la melatonina se absorbe rápidamente tras su administración por vía oral, los picos plasmáticos ocurren tras de 0,5-2 h. Ello podría explicar cómo en estudios polisomnográficos se han hallado disminuciones en la latencia del sueño cuando la hora de toma ha sido entre 30 min y 2 horas previas antes de acostarse [238, 372], pero no cuando se administra inmediatamente antes de ir a dormir [234].

La forma de liberación del compuesto empleada fue la normal; entre nuestro grupo de voluntarios no predominaba un tipo de insomnio sobre otro, presentaban alteraciones de forma combinada (conciliación, despertar precoz, fragmentación...) por lo que no utilizamos la forma de liberación retardada que es la que se ha mostrado más eficaz en el insomnio por despertar precoz [128, 235, 240].

Con respecto a la toma de fármacos hipnóticos, planteamos la retirada progresiva en cada momento del estudio, es decir, durante algún tiempo estuvieron tomando melatonina y su hipnótico habitual de forma simultánea. Otros autores, sin embargo, prefieren suprimir antes de iniciar la toma de melatonina el consumo de hipnóticos.

Como hemos visto, el problema del insomnio en la población anciana es de gran interés en la actualidad, así como el empleo de la melatonina como agente hipnótico. La diversidad de estudios y sus resultados a veces contradictorios no reflejan más que la realidad actual en el campo de la investigación. Hemos de intentar unificar la "curiosidad" investigadora tanto en objetivos, como diseños y aplicaciones reales para así ir poco a poco respondiendo a preguntas de interés práctico: ¿A quien tratar? ¿Sólo cuando los niveles estén por debajo de lo "normal" para su edad? ¿Cuáles son los valores y tablas estandarizadas de niveles de melatonina según edad, sexo, estación del año, exposición a la luz? ¿Dosis farmacológicas o fisiológicas? ¿Eficacia a largo plazo?

Hasta que la evidencia no lo demuestre, puede que la prudencia sea lo aconsejable: primero se ha de llegar a un diagnóstico completo del insomnio del mayor, descartando y tratando factores precipitantes y contribuyentes. Probablemente la mayoría de los casos donde no se han encontrado respuestas de melatonina en personas que la consumen de forma indiscriminada y sin control, sea precisamente el mal uso que se está haciendo de ella al interpretar que todos los trastornos de sueño son por déficit de nuestro indol.

5.3. Efectos en la Sintomatología Ansiosa – Depresiva

La ansiedad no es necesariamente un estado patológico. Se trata de un fenómeno adaptativo que cumple funciones de alerta y defensa necesario para la supervivencia.

Se ha de matizar que en la especie humana, tanto por sus particularidades mentales como por el tremendo cambio de hábitat precipitado por la civilización, hace que también se manifieste inapropiadamente o en exceso, haciendo justificable hablar de estados patológicos o trastornos de ansiedad.

La experiencia clínica cotidiana, habla a favor de una alta prevalencia de los síntomas ansiosos en las personas de edad.

Beekman et al, en 1998 ^[379], en una muestra de 3107 mayores de 65 años incluidos en el estudio Ámsterdam, encontraron una prevalencia de 10,2 %. El trastorno encontrado con más frecuencia fue el de ansiedad generalizada (7,3 %) seguido de trastornos fóbicos (3,1 %) y cifras mucho más bajas para el trastorno de angustia (1,0 %) o el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) (0,6 %).

Las dificultades de diagnóstico y la alta incidencia de situaciones comórbidas hacen que pese a lo que inicialmente pueda pensarse por su elevada frecuencia clínica, el estudio de los estados de ansiedad en el anciano se encuentra aún poco desarrollado.

Esto contrasta también con los elevados costes médicos que conlleva este trastorno, sobretodo cuando no es correctamente identificado y tratado ^[380]: se multiplican por siete las visitas médicas, hospitalizaciones más frecuentes, estancias hospitalarias el 20 % más largas para enfermedades médicas, mayor número de pruebas diagnósticas por paciente...

Son causas comunes de ansiedad en el anciano:

- Estresores externos
- Episodio depresivo mayor
- Ansiedad recurrente ligada a un trastorno de inicio en la edad adulta
- Trastorno de ansiedad de aparición tardía
- Ansiedad fóbica aguda de aparición tardía (respuesta a enfermedad aguda grave por ej)
- Ansiedad episódica autolimitada (duelo, reacción de aniversario, cambios...)
- Hipocondría
- Insomnio crónico
- Estados paranoides
- Demencia
- Enfermedad médica
- Reacciones de abstinencia a sustancias
- Medicación o abuso de sustancias

La depresión es el principal problema comórbido de la ansiedad, con quien comparte además numerosos síntomas.

Alrededor del 50 % de los pacientes con diagnóstico primario de ansiedad generalizada, presenta síntomas depresivos.

En el otro sentido las cifras son aún más altas y hasta el 80 % de los pacientes con diagnóstico primario de trastorno depresivo tienen niveles altos de ansiedad ^[381].

Es una etapa en la que se producen acontecimientos que favorecen que se desencadene este trastorno: duelo, cambio en los roles sociales y familiares, aparición de discapacidad funcional y presencia de enfermedades.

El estudio Zaragoza ^[382] y con una muestra representativa poblacional de 1.080 personas mayores de 65 años, describe una prevalencia del 10,7 % incluyendo todos los casos de depresión, siendo 2,5 veces más frecuentes en mujeres.

En nuestro estudio, 10 de los voluntarios (45,45 %) presentaban una puntuación mayor de dos en la escala de ansiedad de Goldberg (se adjunta en

documento Anexo), el 60 % eran mujeres. De todos ellos, 6 (60 %), presentaban junto a sintomatología ansiosa, una puntuación mayor a 10 en la escala de depresión de Yesavage siendo la proporción hombre:mujer de 2:1. De estos seis, 2 tomaban medicación antidepressiva.

Tras la toma de melatonina se consiguió mejorar la puntuación obtenida en estos test encontrando diferencias globales, que una vez desglosadas mediante las pruebas de comparación por pares, se especifican como significativas entre:

Momento basal y melatonina ($p < 0,05$).

Momento placebo y melatonina ($0,05 < p < 0,10$) Dif. Marginal.

Fig. 28.- TENDENCIAS DE VALORES SIGNIFICATIVOS: ANSIEDAD

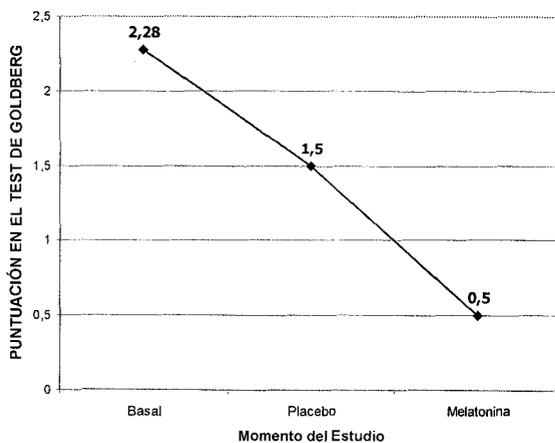
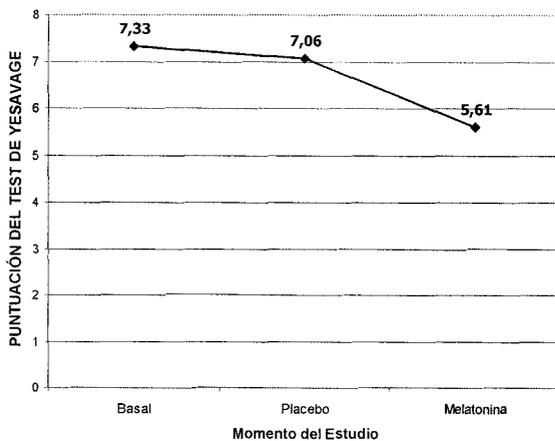


Fig. 29.- TENDENCIAS DE VALORES SIGNIFICATIVOS: DEPRESIÓN



La literatura revisada aporta información controvertida al respecto. En algunos ensayos se mejoró la sintomatología depresiva frente a placebo [383], en otros no mejoró esta sintomatología pero sí los trastornos de sueño en pacientes con episodio depresivo mayor [384, 385] y en otros hablan de una pérdida del ritmo circadiano de secreción de melatonina en los pacientes que padecen un episodio depresivo mayor [386-388].

Acil et al en 2004 [389] estudian los efectos de la administración preoperatoria de melatonina, midazolam y placebo sobre ansiedad, sedación y psicomotricidad en un grupo de pacientes que iban a ser intervenidos de colecistectomía laparoscópica. La dosis administrada de melatonina fue de 5 mg de forma sublingual 90 minutos antes de la anestesia. Previo a la cirugía el grupo de midazolam (15 mg) y melatonina presentaban menor nivel de ansiedad y mayor sedación que el placebo, aunque también peor rendimiento en pruebas de agilidad mental. La amnesia del episodio era más frecuente en el grupo de midazolam. Esta podría ser una nueva estrategia terapéutica en el preoperatorio.

En este sentido y ante esta experiencia, el efecto de la melatonina como ansiolítico sería por acción directa y no de forma indirecta al mejorar otros aspectos como por ejemplo el sueño. Aunque sí hemos de admitir que con mucha frecuencia coexisten ansiedad, depresión e insomnio y en este caso es difícil atribuir una acción específica y directa porque podrían estar relacionadas entre sí como era nuestro caso.

Ensayos con un mayor número de voluntarios y más prolongados en el tiempo harán falta para aportar datos sobre la mejora de la sintomatología ansioso-depresiva con melatonina y sobre su posible acción de forma directa o indirecta.

5.4. Efectos en la Percepción del Apoyo Social

Es importante destacar en esta edad, el concepto de bienestar subjetivo, el cual es muy relevante ya que determina el estado psicosocial del individuo. Se refiere a la sensación de bienestar, que no necesariamente se corresponde con cómo se ajusta a la situación real, sino con qué tan satisfecho se siente el sujeto con su entorno.

Esta dimensión hemos intentado medirla mediante el cuestionario de Duke (se adjunta en documento Anexo), ya que no pide respuestas categóricas, sino que da la oportunidad de evaluar cada respuesta dentro de una escala numerada del 1 al 5 (Mucho menos de lo que deseo-Tanto como deseo).

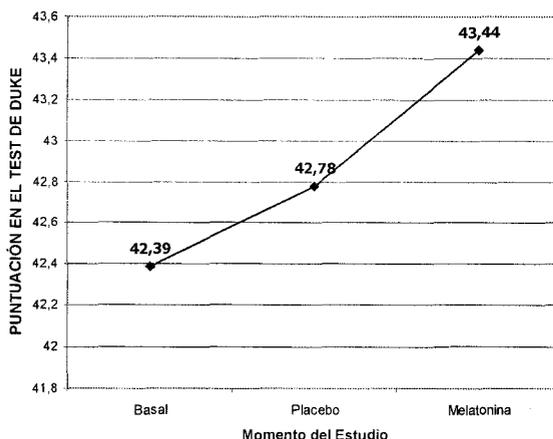
Con preguntas sencillas sobre si recibe afecto, elogios, visitas, ayuda en asuntos económicos, relacionados con la casa y otros aspectos, hemos intentado acercarnos a la percepción que el sujeto tiene en los diferentes momentos del estudio de estos aspectos sin entrar a verificar sus respuestas en ningún caso.

La diferencia global fue significativa y en la comparación por pares resultaron serlo también en el par placebo-melatonina y basal-melatonina. Este último de forma marginal.

Nagtegaal et al en 2000 [231], pidieron a un grupo de pacientes con insomnio secundario a trastorno de ritmo circadiano, que cumplimentaran una escala de calidad de vida (MOS sf-36) antes y tras la toma de 2 mg de melatonina durante tres semanas. Las puntuaciones mejoraron de forma significativa tras el tratamiento.

En un aspecto tan subjetivo como éste, es difícil evaluar y con una muestra pequeña aun más, probablemente este hallazgo siga en armonía con el apartado anterior, una disminución en niveles de ansiedad, y mejora de trastorno crónico como es el insomnio, puede reflejarse en la sensación subjetiva de bienestar del individuo.

Fig. 30.- TENDENCIAS DE VALORES SIGNIFICATIVOS: DUKE



5.5. Efectos en la Función Cognitiva

Uno de los aspectos básicos actuales es conocer qué manifestaciones clínicas corresponden con el proceso de envejecimiento y cuáles pueden ser atribuidas a una demencia en fase muy precoz.

La percepción de fallos en la memoria es muy frecuente en los ancianos y afecta a un 25-30 % de personas mayores de 65 años con un buen estado general de salud.

La utilización de test objetivos constituye tan sólo una fase en la detección global de un deterioro cognitivo, su uso nos puede ayudar a objetivar los déficit y constituir un buen aliado para el seguimiento del paciente, al establecer una línea de base que permite la comparación con la situación en fases posteriores.

Aquí hemos utilizado el Mini-examen cognoscitivo de Lobo (MEC) ^[365] (se adjunta en documento Anexo), que es la adaptación al castellano del Mini-Mental State Examination de Folstein (MMSE). Explora la orientación temporo-espacial, memoria de fijación, memoria reciente, atención, concentración, cálculo, lenguaje expresivo y comprensivo y la praxia constructiva. En la versión española de Lobo, se incluyen dos subtest de semejanzas para valorar la capacidad de abstracción, se sustituyen las sustracciones de 7 en 7 a partir de 100 por sustracciones de 3 a partir de 30, no se contempla la prueba de deletrear hacia atrás una palabra de 5 letras porque en castellano no existe el hábito de deletrear como en el mundo anglosajón y se incorpora la repetición de tres dígitos hacia atrás. Estos cambios hacen que la puntuación máxima pase de 30 en el MMSE a 35 en el MEC.

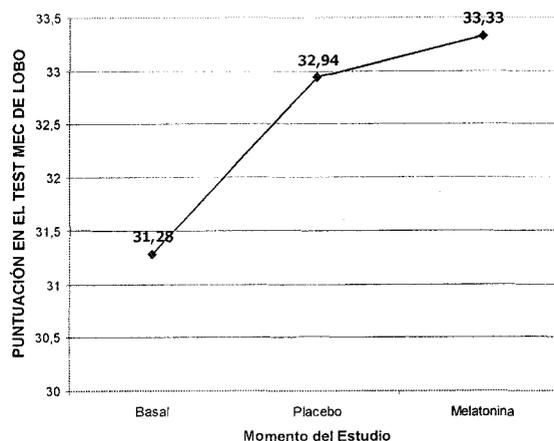
Su cumplimentación requiere alrededor de 10 minutos. Alcanza una sensibilidad para la detección de demencia superior al 80 % y una especificidad también elevada aunque variable en función de las series (82-92 %).

En nuestro caso partíamos de unos voluntarios cognitivamente sin deterioro que se mantenían viviendo en la comunidad de forma totalmente autónoma. El objeto de realizar este test, a parte de la finalidad de screening, era objetivar si bajo la toma de melatonina se observaba somnolencia diurna o enlentecimiento psicomotor que pudiera interferir en la realización de este test. Rogers et al en 2003 ^[390], precisamente diseñan un estudio en que comparan las características como hipnótico de melatonina frente a temazepam y los efectos de ambas sustancias en la esfera psicomotora. La melatonina se mostró igualmente efectiva que la BDZ en la inducción de somnolencia, pero de perfil más favorable en la psicomotricidad.

La media de nuestros voluntarios en la situación basal era de 31,05 puntos en el MEC. Tras la toma de placebo 32,89 y tras la de melatonina la media fue de 33,10 puntos.

La comparación por pares muestra diferencias significativas tanto en el par basal-melatonina como en el Basal-placebo.

Fig. 31.- TENDENCIAS DE VALORES SIGNIFICATIVOS: MEC



Esta mejora tanto con placebo como con melatonina podría explicarse por un efecto de aprendizaje. Partimos de voluntarios sin deterioro cognitivo a los que aplicamos un test basado en la memoria, con lo que los participantes habrán realizado tareas de memorización al estar delante de él; es decir habrán "aprendido " los ítems del test con cada ejecución que hayan hecho del mismo. Una opción para desenmascarar esto, podría haber sido utilizar un instrumento de medidas con formas paralelas con las mismas propiedades psicométricas pero distintos ítems o bien haber empleado un test que midiera tiempo de reacción o velocidad de procesamiento en lugar del elegido, que no estuviera influenciado por el probable aprendizaje con cada visita.

No es el caso de nuestros voluntarios, pero ya he comentado anteriormente la existencia de escasos

estudios que traten de relacionar la función cognitiva de pacientes afectados de demencia según criterios DSM-IV con la administración de melatonina [307, 309], incluso atribuyen a la mejora del descanso nocturno el mayor rendimiento cognitivo tras su administración.

El objetivo inicial, que era descartar excesiva somnolencia diurna que pudiera interferir en su ritmo de vida habitual y que se viera reflejada en un mal rendimiento en test cognitivos, se había conseguido; si la mejora observada es por aprendizaje del instrumento de medida, por mejor descanso nocturno, por menos ansiedad frente al examinador... no lo podemos afirmar de forma categórica y lo probable es que haya sido una suma de todos esos factores en el resultado encontrado.

5.6. Efectos Hematológicos

No se observaron variaciones significativas tras la administración de melatonina en ninguno de los parámetros hematológicos analizados. Hallazgo que

va en consonancia a la seguridad de su empleo y experiencias anteriores [348].

5.7. Efectos Bioquímicos

Los parámetros bioquímicos en los que se halló diferencia significativa al comparar por pares (Fosfatasa alcalina, proteínas totales, natremia, hemoglobina glicosilada) no mostraron valores fuera del rango de la normalidad ni tuvieron significación clínica.

En el caso de la fosfatasa alcalina las diferencias se dieron entre el momento basal y placebo y de forma marginal también entre basal y melatonina. Hubo una tendencia al aumento de sus cifras tanto en la toma de placebo como en la de melatonina.

Con respecto a la hemoglobina glicosilada solo entre basal y placebo.

En el caso de proteínas totales y natremia entre el momento basal y placebo y el basal y melatonina, en ambos casos con valores dentro del rango de la normalidad al igual que las otras modificaciones.

La ausencia de alteraciones significativas en los parámetros bioquímicos que pudieran tener alguna significación clínica, expresan un buen perfil de seguridad cuando se emplea la melatonina a dosis de 5 mg.

5.8. Efectos en el Perfil Lipídico

Tan solo se observó una tendencia al aumento de forma significativa en los valores de LDL tanto en el momento placebo como en el de melatonina con respecto a los niveles basales.

Las experiencias anteriores, aunque escasas en humanos, no son uniformes, atribuyendo tanto un efecto hipolipemiente como hiperlipemiente a la melatonina.

Se ha descrito como la administración de melatonina disminuye el colesterol en ratas con hipercolesterolemia genética [391] y en inducida por la dieta [392].

Wakatsuki et al en 2001 [393] administraron 6 mg diarios de melatonina durante 2 semanas a normolipidémicas postmenopáusicas y observa un aumento significativo de VLDL sin afectación del resto de los parámetros lipídicos.

Pawlikowski et al en 2002 [394] administraron durante 6 meses la dosis de 2 mg de melatonina a voluntarias con una edad media de 71 años que sufrían de insomnio crónico y no halló diferencias

significativas en ningún parámetro de laboratorio estudiado incluido perfil lipídico tras la toma del indol.

Rindone y Achacoso en 1997 [395] y Seabra et al en 2000 [348], tampoco observaron variaciones significativas tras la administración de melatonina en parámetros lipídicos.

En nuestro caso, a los voluntarios ya diagnosticados de hiperlipemia y tratados, les mantuvimos el tratamiento y su hábito dietético habitual para no artefactar el posible efecto que la melatonina pudiera tener sobre valores lipídicos. La fecha en que se realizó el estudio coincidió con la época navideña y con transgresiones dietéticas, tal y como confirmaron los sujetos durante las valoraciones.

Aun hay que continuar avanzando en este aspecto para poder ir concretando algo más: el efecto sobre parámetros lipídicos, si existe, ¿Es más evidente en hiperlipémicos o también en normolipémicos? ¿Es la melatonina un agente hipolipemiente tal y como lo describe la experimentación animal? ¿Por qué son los resultados en humanos tan diversos?

5.9. Efectos Hormonales

La mayoría de la bibliografía consultada procede de experimentación animal, por lo que es difícil extrapolar los datos al hombre.

Con respecto al eje tiroideo, nuestros hallazgos son que la administración de melatonina no provoca modificaciones en los niveles medidos de TSH, T3 y FT4. En la literatura revisada los hallazgos han sido contradictorios: algunos autores [144-147] encuentran un efecto inhibitorio de la melatonina sobre el eje tiroideo, por una acción a nivel hipotalámica; para otros sería

por una inhibición de la captación de yodo por la glándula tiroidea.

Pierpaoli y Yi [396] sugieren sin embargo que la administración de melatonina provoca un incremento en los niveles de TSH, triyodotironina y tiroxina. Y otros [397] no encuentran modificaciones tal y como ha sido nuestra experiencia.

Ya hemos comentado la compleja relación entre eje adrenal y melatonina. Nuestros hallazgos coinciden con los de Cagnacci [398] al encontrar un incremento

dentro del rango de la normalidad, de los niveles de cortisol en ancianos tras la administración de melatonina. Sin embargo la justificación de estos hallazgos se vislumbra difícil por la variedad de hipótesis hasta ahora enunciadas que relacionan a la melatonina con el eje hipofiso adrenal. Probablemente todo sea más complejo y la acción ni mucho menos sea lineal en el sentido de provocar un aumento o descenso sino que la relación sea expresión de otros niveles, tales como: ritmos circadianos, sistema simpático, entorno hormonal, estrés, condición patológica...

Tampoco encontramos ningún tipo de cambio significativo en el eje hipofiso-gonadal tras la

administración de melatonina a las dosis empleadas. Similares hallazgos describen otros autores [397, 134].

Los niveles de PTH oscilaron dentro del rango de la normalidad en todos los momentos del estudio, al comparar por pares se observaron diferencias significativas entre el momento basal y melatonina y también entre el basal y placebo. Tanto en el momento placebo como en el de melatonina se obtuvieron cifras de PTH ligeramente más bajas (dentro del rango normal) que en el basal, que no tuvieron significación clínica ni correlación con modificaciones del calcio sérico.

5.10. Efectos en la Inmunidad

Una amplia serie de estudios experimentales han relacionado a la glándula pineal con el sistema inmune.

En general se le atribuye un efecto inmunoestimulador que se pone de manifiesto particularmente en estados de inmunodepresión.

Su utilización clínica como inmunoterápico parece prometedora en inmunodeficiencia primaria, secundaria y oncología.

En individuos sanos desde el punto de vista inmunológico, como eran nuestros voluntarios, la melatonina parece tener poco efecto en este aspecto [188]. En nuestro caso las medidas de parámetros tanto de inmunidad humoral como celular fueron estadísticamente similares en los tres momentos de la medición (condición basal, placebo y melatonina).

5.11. Efectos en la Esfera Sexual

Los prejuicios sociales y la creencia en la pérdida de deseo y deseabilidad de las personas de edad avanzada refuerzan el mito del envejecimiento asexual.

Ya Aristóteles en el siglo IV a.C. enunció la idea de que la vida sexual activa de la mujer termina con la menopausia y en el hombre alrededor de los 50 años.

Nuestro mundo tiende a hacer sinónimos sexualidad y juventud, olvidando que la historia está llena de hechos reales y de dudosas anécdotas en las que se pone de manifiesto la relación entre el sexo y la vejez. El mito del "viejo verde" aparece ya en el Antiguo Testamento con la historia de Susana y los Jueces ancianos que nos narra el Libro de Daniel, o la

historia poética y delicada del viejo Rey David con la esclava sunamita.

Por tanto, la necesidad que tiene una persona de interacción, relaciones íntimas y afecto, no termina a ninguna edad.

La sexualidad se incluye dentro de la afectividad, lo cual incluye mucho más que la sola genitalidad.

La sexualidad está coordinada por el sistema nervioso, vascular y endocrino y condicionada por las creencias sociales, religiosas, familiares y por la propia experiencia vivida por el sujeto en épocas anteriores.

La expresión sexual puede incluir desde el placer por tener al lado la persona amada, hasta el orgasmo. Por lo tanto la frecuencia del coito no es un buen indicador de la actividad sexual.

A partir de los 50 años, el varón experimenta una disminución en la intensidad de su respuesta sexual, se estima que por encima de los 40 años, el 52 % tiene algún grado de disfunción eréctil ^[399].

Aproximadamente la mitad de los varones mayores de 80 años consideran la actividad sexual como una esfera importante dentro de su calidad de vida ^[400]. Los comportamientos sexuales más frecuentes en este grupo de edad de mayor a menor frecuencia son: fantasías sexuales, caricias sin coito, masturbación y coito ^[401].

Aunque hay ligeras variaciones según las series, entre el 15-25 % de los mayores de 75 años mantenían una actividad sexual coital a la semana ^[402].

Las quejas sexuales más frecuentes en los ancianos son la disfunción eréctil y la eyaculación retardada, mientras que en la mujer son la

dispareunia, pérdida de deseo sexual, anorgasmia y vaginismo ^[403].

Noguerol Álvarez et al en 1996 ^[404], realizaron una encuesta en medio rural español a 181 participantes con una edad media de 72 años. El 51 % de los encuestados mantenían algún tipo de actividad sexual (81 % varones y 29 % hembras). Entre las mujeres había una alta prevalencia de disfunción orgásmica (62 %) y entre los varones un 26 % de disfunción eréctil.

Las causas de disfunción sexual en el anciano son difíciles de detectar a menos que se busquen específicamente; suelen ser de etiología multifactorial: cambios fisiológicos-hormonales con el envejecimiento, enfermedades agudas y crónicas, hospitalizaciones, yatrogenia, limitación funcional, deterioro cognitivo, afectación del estado de ánimo, prejuicios sociales, pérdida o enfermedad del cónyuge...

En nuestro caso no incluimos una historia sexual de cribado pero a medida que avanzaba el estudio fuimos obteniendo datos referentes a la actividad sexual de nuestros voluntarios que ellos de forma espontánea nos comunicaban.

Fue más evidente en los varones (57,14 %) N=4 pero también las mujeres (20 %) N=3; nos referían mayor apetito sexual y placer en las relaciones. No interrogamos sobre capacidad eréctil.

Estos hallazgos pueden entenderse como parte del bienestar global que ocurrió con la toma de melatonina. En líneas generales descansaban mejor, abandonaban los psicofármacos, tenían más vitalidad durante el día, menos ansiedad y eso podría explicarlo.

En cualquier caso, merece la pena seguir profundizando en estos aspectos del ser humano que aportan calidad y plenitud a la vida.

5.12. Efectos en la Sintomatología Prostática

Tres de nuestros voluntarios estaban diagnosticados y tratados de Hipertrofia benigna de próstata.

Inicialmente no contemplábamos recoger datos acerca de frecuencia miccional o clínica asociada a la Hipertrofia benigna de próstata entre ellos.

De forma espontánea uno de ellos refirió franca mejoría al disminuir de forma importante la nicturia, por lo que preguntamos a los otros dos. Uno de ellos no notó mejoría en ninguno de los dos momentos y otro tenía la impresión que bajo uno de los tratamientos, había mejorado aunque de forma leve.

Posteriormente identificamos los momentos de mejora en ambos voluntarios con la toma de melatonina.

Drake en 2004 ^[316] obtiene resultados similares, mejorando la nicturia pero no la frecuencia miccional durante el día, flujo máximo urinario o volumen postmiccional entre pacientes que sufrían de Hipertrofia benigna de próstata y a los que administró 2,0 mg de melatonina diarios.

Entre nuestros objetivos iniciales no se encontraba la evaluación de este parámetro, pero a la vista de los hallazgos y experiencias anteriores similares y con resultados positivos, creíamos que sería interesante comentarlo.

Conclusiones

6. CONCLUSIONES

1. La melatonina a dosis de 5 mg en toma nocturna se ha mostrado bien tolerada sin provocar efectos ni sintomatología adversa que pudieran contraindicar su uso.
2. El tratamiento con melatonina no produjo alteraciones relevantes en los parámetros hematológicos ni bioquímicos. No se objetivó alteración en la función hepática ni renal.
3. No se observaron variaciones en el perfil hormonal general, excepto en el caso del cortisol y PTH, ambos dentro del rango de la normalidad.
4. Los parámetros inmunológicos de los voluntarios estudiados no experimentaron variación alguna durante el tratamiento con melatonina.
5. La melatonina ha resultado ser eficaz en el tratamiento del insomnio crónico del mayor proporcionando un descanso nocturno menos fragmentado y más reparador.
6. Ha facilitado la suspensión de medicación hipnótica-benzodiacepínica, grupo farmacológico no exento de riesgo, para este grupo etario que es el mayor consumidor.
7. No se han presentado efectos secundarios sobre funciones superiores tales como confusión o excesiva somnolencia diurna que pudiera interferir en la vida diaria de los participantes.
8. Ha disminuido sintomatología ansiosa-depresiva y aumentado la sensación subjetiva de bienestar tras su toma.
9. Hacen falta ensayos aleatorizados, multicéntricos y a largo plazo que confirmen los beneficios, ayuden a definir usos farmacológicos, dosis óptima, duración del tratamiento y confirmen la ausencia de toxicidad.

Abreviaturas

7. ABREVIATURAS

6-SMEL 6 sulfatoximelatonina

A

ABVD	Actividades básicas de la vida diaria
Ac	Anticuerpos
ACETIL COA	Acetil coenzima A
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive
ADAS-no cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale- no cognitive
ADE	Amplitud de distribución eritrocitaria
ADO	Antidiabético oral
AINES	Antiinflamatorio no esteroideo
ALT	Alanina aminotransferasa
AMPc	Adenosin-monofosfato-ciclasa
ARA II	Antagonista de receptores de angiotensina II
ARN	Acido ribonucleico
AST	Aspartato aminotransferasa

B

BDZ	Benzodiacepina
-----	----------------

C

CAT	Catalasa
CMMB	Circunferencia media muscular del brazo
CPK	Creatinfosfoquinasa
CRH	Hormona liberadora de cortisol

D

DHEA-S	Dihidroepiandrosterona-sulfato
DM2	Diabetes mellitus no insulín-dependiente
DNA	Acido desoxirribonucleico

E

EA	Enfermedad de Alzheimer
EEG	Electroencefalograma
EMG	Electromiograma

F

FDA	Food and Drug Administration
FSH	Hormona foliculo-estimulante
FT4	Tiroxina 4 libre

G

GABA	Acido gamma aminobutírico
GCS	Ganglio cervical superior
GDS	Global Deterioration Scale
GGT	Gamma glutamiltransferasa
GH	Hormona de crecimiento
Gnrh	Hormona liberadora de gonadotrofina
GPX	Glutation peroxidasa

H

HCM	Hemoglobina corpuscular media
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HIOMT	Hidroxi-indol-oxi-metiltransferasa
HT	Hidroxitriptamina
HTA	Hipertensión arterial

I

IECA	Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina
Ig	Inmunoglobulina
IGF-I	Factor de crecimiento
IL	Interleukina
IMAO	Inhibidores de la monoamino-oxidasa
IMC	Indice de masa corporal
INF	Interferón

L

LCR	Líquido cefaloraquídeo
LDH	Lactato deshidrogenasa
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LH	Hormona luteinizante
LHRH	Factor liberador de hormona luteinizante

M

MDA	Malondaldehido
MEC	Mini-examen cognoscitivo
MMSE	Minimental State Examination
MPP+	Methyl-phenyl-pyridine
MSH	Hormona estimulante de melanocitos

N

NA	Noradrenalina
NAT	N-acetiltransferasa
NE	Norepinefrina
NET	Norestisterona
NK	Natural Killer
NMDA	N-metil-D-aspartato
NREM	No REM (no movimientos oculares rápidos)
NSQ	Núcleo supraquiasmático

P

PCR	Reacción en cadena de la Polimerasa
PKC	Proteinkinasa C
PRL	Prolactina
PTH	Hormona paratiroidea
PUFA	Acidos grasos poli-insaturados

Q

Qt	Quimioterapia
-----------	---------------

R

REM	Movimientos oculares rápidos
RL	Radicales libres
Rt	Radioterapia

S

SAD	Síndrome depresivo estacional
SNC	Sistema nervioso central
SOD	Superóxido dismutasa

T

TNF	Factor de necrosis tumoral
TOC	Trastorno obsesivo compulsivo
TP	Tiempo de protrombina
TPT	Tiempo parcial de tromboplastina
TPTA	Tiempo parcial de tromboplastina activada
TRH	Hormona liberadora de tirotrópina
TSH	Hormona estimulante del tiroides
TT3	Triyodotironina

V

VAS	Escala visual analógica
VCM	Volumen corpuscular medio
VIP	Péptido intestinal vasoactivo
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad
VPM	Volumen plaquetario medio
VSG	Velocidad de sedimentación globular

Índice de Figuras y Tablas

8. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figuras

Fig 1	LOCALIZACIÓN DE LA GLÁNDULA PINEAL.	Página	2
Fig 2	ESQUEMA DE SÍNTESIS DE MELATONINA.	Página	4
Fig 3	CICLO DE PRODUCCIÓN DE MELATONINA DURANTE LAS 24 HORAS DEL DÍA.	Página	6
Fig 4	NIVELES NOCTURNOS DE MELATONINA EN LAS DIVERSAS FASES DE LA VIDA.	Página	7
Fig 5	CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE MELATONINA, EDAD Y SEXO. (Tomada de ^[54])	Página	8
Fig 6	CORRELACIÓN DE LOS NIVELES DE MELATONINA NOCTURNOS EN JÓVENES Y ANCIANOS. (Tomada de ^[54])	Página	8
Fig 7	DISTRIBUCIÓN CIRCADIANA DE LA EXCRECIÓN DE 6 SULFATOXIMELATONINA. (Tomada de ^[57])	Página	8
Fig 8	RELACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE 6 SULFATOXIMELATONINA FRENTE A LA EDAD DURANTE LAS 24 HORAS. (Tomada de ^[57])	Página	8
Fig 9	RELACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE 6 SULFATOXIMELATONINA FRENTE A LA EDAD EN EL PERIODO DE 23.00 A 7.00 HORAS. (Tomada de ^[57])	Página	9
Fig 10	RELACIONES ENTRE GLÁNDULA PINEAL (MELATONINA) Y EL SISTEMA INMUNE. (Tomada de ^[404])	Página	22
Fig 11	NIVELES DE MELATONINA EN LCR EN CASOS CONTROLES Y AFECTOS DE EA. (Tomada de ^[301])	Página	31
Fig 12	NIVELES DE MELATONINA EN LCR DE PACIENTES CON EA QUE EXPRESAN APO E ϵ 3/4 Y APO E ϵ 4/4. (Tomada de ^[301])	Página	31
Fig 13	DEMOGRAFÍA Y ENVEJECIMIENTO POBLACIONAL. (Tomada de ^[352])	Página	38
Fig 14	PORCENTAJE DE LA POBLACIÓN CON DEMENCIA. (Tomada de ^[352])	Página	38
Fig 15	CALENDARIO DE VALORACIONES.	Página	45
Fig 16	TENDENCIAS DE VALORES CON RESPECTO AL SUEÑO, COMPARATIVA: BASAL/MELATONINA	Página	64
Fig 17	TENDENCIAS DE VALORES CON RESPECTO AL SUEÑO, COMPARATIVA: PLACEBO/MELATONINA	Página	64
Fig 18	TENDENCIAS DE VALORES CON RESPECTO A PUNTUACIÓN EN MEC LOBO, COMPARATIVA: BASAL/PLACEBO	Página	64
Fig 19	TENDENCIAS DE VALORES CON RESPECTO A PUNTUACIÓN EN MEC LOBO, COMPARATIVA: BASAL/MELATONINA	Página	64
Fig 20	TENDENCIAS DE VALORES CON RESPECTO A ANSIEDAD, COMPARATIVA: BASAL/MELATONINA	Página	65
Fig 21	TENDENCIAS DE VALORES CON RESPECTO A ANSIEDAD, COMPARATIVA: PLACEBO/MELATONINA	Página	65
Fig 22	TENDENCIAS DE VALORES CON RESPECTO A PUNTUACIÓN EN ESCALA DE DUKE, COMPARATIVA: BASAL/MELATONINA	Página	65
Fig 23	TENDENCIAS DE VALORES CON RESPECTO A PUNTUACIÓN EN ESCALA DE DUKE, COMPARATIVA: PLACEBO/MELATONINA	Página	65
Fig 24	TENDENCIAS DE VALORES CON RESPECTO A DEPRESIÓN, COMPARATIVA: BASAL/MELATONINA	Página	66

Fig 25	TENDENCIAS DE VALORES CON RESPECTO A DEPRESIÓN, COMPARATIVA: PLACEBO/MELATONINA	Página	66
Fig 26	ABANDONOS DEL TRATAMIENTO BENZODIACEPÍNICO DURANTE EL ESTUDIO.	Página	71
Fig 27	TENDENCIAS DE VALORES CON RESPECTO AL SUEÑO EN LOS DISTINTOS MOMENTOS DEL ESTUDIO.	Página	71
Fig 28	TENDENCIAS DE VALORES CON RESPECTO A ANSIEDAD EN LOS DISTINTOS MOMENTOS DEL ESTUDIO.	Página	74
Fig 29	TENDENCIAS DE VALORES CON RESPECTO A DEPRESIÓN EN LOS DISTINTOS MOMENTOS DEL ESTUDIO.	Página	74
Fig 30	TENDENCIAS DE VALORES CON RESPECTO A PUNTUACIÓN EN ESCALA DE DUKE EN LOS DISTINTOS MOMENTOS DEL ESTUDIO.	Página	75
Fig 31	TENDENCIAS DE VALORES CON RESPECTO A PUNTUACIÓN EN MEC LOBO EN LOS DISTINTOS MOMENTOS DEL ESTUDIO.	Página	76

Tablas

Tabla 1	VALORES DE 6 SULFATOXIMELATONINA URINARIA. (Tomada de ¹⁵⁷)	Página	8
Tabla 2	EFFECTOS DE LA MELATONINA SOBRE EL SISTEMA INMUNE.	Página	21
Tabla 3	EFFECTOS DE LA MELATONINA SOBRE LA ENFERMEDAD TUMORAL.	Página	28
Tabla 4	CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.	Página	46
Tabla 5	ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS.	Página	51
Tabla 6	ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS QUE PRESENTAN DIFERENCIAS GLOBALES (ANOVA).	Página	52
Tabla 7	ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.	Página	53
Tabla 8	ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS CUYOS CONTRASTES RESULTARON SIGNIFICATIVOS (ANOVA).	Página	55
Tabla 9	VALORES DE D DE COHEN ASOCIADOS A LAS DISTINTAS COMPARACIONES QUE HAN MOSTRADO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS	Página	55
Tabla 10	INTERVALOS DE CONFIANZA DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS	Página	56
Tabla 11	ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS PARÁMETROS LIPÍDICOS.	Página	56
Tabla 12	ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS PARÁMETROS LIPÍDICOS CUYOS CONTRASTES RESULTARON SIGNIFICATIVOS (ANOVA).	Página	57
Tabla 13	VALORES DE D DE COHEN ASOCIADOS A LAS DISTINTAS COMPARACIONES QUE HAN MOSTRADO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS DE PARÁMETROS LIPÍDICOS	Página	57
Tabla 14	INTERVALOS DE CONFIANZA DE PARÁMETROS LIPÍDICOS	Página	57
Tabla 15	ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS PARÁMETROS HORMONALES.	Página	58
Tabla 16	ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS PARÁMETROS HORMONALES CUYOS CONTRASTES RESULTARON SIGNIFICATIVOS (ANOVA)	Página	59
Tabla 17	VALORES DE D DE COHEN ASOCIADOS A LAS DISTINTAS COMPARACIONES QUE HAN MOSTRADO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS DE PARÁMETROS HORMONALES	Página	59

Tabla 18	INTERVALOS DE CONFIANZA DE PARÁMETROS HORMONALES	Página	59
Tabla 19	ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS PARÁMETROS DE INMUNIDAD HUMORAL.	Página	60
Tabla 20	ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS PARÁMETROS DE INMUNIDAD CELULAR.	Página	61
Tabla 21	ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS PARÁMETROS TEST.	Página	61
Tabla 22	ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS PARÁMETROS TEST CUYOS CONTRASTES RESULTARON SIGNIFICATIVOS (ANOVA).	Página	62
Tabla 23	VALORES DE D DE COHEN ASOCIADOS A LAS DISTINTAS COMPARACIONES QUE HAN MOSTRADO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS DE LOS TESTS	Página	63
Tabla 24	INTERVALOS DE CONFIANZA DE LOS TESTS	Página	63

Bibliografía

9. BIBLIOGRAFÍA

- [1]- **Descartes R.** *Description du corps humain et passions de l'ame.* Oeuvres, 1709; Vol XI.
- [2]- **Gutzeit R.** *Ein teratom der Zilbeldrüse.* Königsberg, 1896.
- [3]- **Heubner O.** *Tumor der Glándula Pinealis.* Dtsch Med Wschr, 1898; 24:214.
- [4]- **Mc Cord CP, Allen FP.** *Evidences associating pineal gland function with alteration in pigmentation.* J Exp Zool, 1917; 23:207-24.
- [5]- **Lerner AB, Case JD.** "Melatonin". *Federations Proceedings*, 1960 ; 19:590-92.
- [6]- **Lerner AB, Case JD, Takahashi Y.** Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc*, 1958; 80:2587.
- [7]- **Reiter RJ.** *Interaction of photoperiod, pineal and seasonal reproduction as exemplified by findings in the hamsters.* Prog Reprod Biol, 1978; 4:169-90.
- [8]- **Reiter RJ.** *The pineal gland of the human.* Ann Res Rev. Eden Press.Montreal, 1982; 7:178-94.
- [9]- **Reiter RJ.** *The mammalian pineal gland: structure and function.* Am J Anat. 1981;162:287-313.
- [10]- **Vollrath L.** *Mammalian pinealocytes: ultrastructural aspects and innervation.* Ciba Found Symp. 1985;117:9-22.
- [11]- **Cowen PJ, Fraser S, Sammons R, Green AR.** *Atenolol reduces plasma melatonin concentration in man.* Br J Clin Pharmacol. 1983;15:579-81.
- [12]- **Martinez Soriano F.** *Glandula pineal: estructura y función.* Gregori, Valencia, 1987.
- [13]- **Ritta MN, Cardinali DP.** *Effect of indomethacin on monoamine metabolism and melatonin synthesis in rat pineal gland.* Horm Res. 1980;12:305-12.
- [14]- **Hansen JT, Karasek M.** *Neuron or endocrine cell? the pinealocyte as a paraneuron.* Prog Clin Biol Res. 1982;92:1-9.
- [15]- **Fujita T, Kobayashi S.** *Paraneuron: the new brothers of the neuron.* Igakuno Ayumi, 1975; 94:638-40.
- [16]- **Kappers AJ.** *Comparative gross and fine morphology of the mammalian pineal gland. The pineal gland and its endocrine role.* Plenum press, New York, 1983; 37-59.
- [17]- **Pevet P, Racey PA.** *The pineal gland of nocturnal mammals. II. The ultrastructure of the pineal gland in the pipistrelle bat (Pipistrellus pipistrellus L.): presence of two populations of pinealocytes.* Cell Tissue Res. 1981;216:253-71.
- [18]- **Karasek, M.** *Quantitative aspects of the ultrastructure of the mammalian pinealocyte.* Adv Pineal Res, London, 1986; 9-19.
- [19]- **Leino M, Airaksinen M.** *Methoxyindoles of the retina.* Med Biol. 1985;63:160-9.
- [20]- **Wiechman AF.** *Melatonin: parallels in pineal gland and retina.* Exp Eye Res, 1986; 42:507-27.

- [21]- **Pang SF, Allen AE.** *Extra pineal melatonin in the retina: its regulation and physiological function.* Pineal Res Rev, 1986; 4:55-95.
- [22]- **Bubenik GA, Brown GM, Grota LJ.** *Immunohistochemical localization of melatonin in the rat Harderian gland.* J Histochem Cytochem. 1976;24:1173-7.
- [23]- **Mhatre MC, van Jaarsveld AS, Reiter RJ.** *Melatonin in the lacrimal gland: first demonstration and experimental manipulation.* Biochem Biophys Res Commun. 1988 30;153:1186-92.
- [24]- **Quay WB, Ma YH.** *Demonstration of gastrointestinal-o-methyltransferase.* International rep On clinical Sciences, Medical Science, 1976; 4:563-64.
- [25]- **Rosengarten H, Meller E, Friedhoff AJ.** *In vitro enzymatic formation of melatonin by human erythrocytes.* Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1972;4:457-65.
- [26]- **Carrillo-Vico A, Calvo JR, Abreu P, Lardone PJ, Garcia-Maurino S, Reiter RJ, Guerrero JM.** *Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance.* FASEB J. 2004;18:537-9.
- [27]- **Klein DC, Weller J.** *Adrenergic-adenosine 3',5'-monophosphate regulation of serotonin N-acetyltransferase activity and the temporal relationship of serotonin N-acetyltransferase activity synthesis of 3H-N-acetylserotonin and 3H-melatonin in the cultured rat pineal gland.* J Pharmacol Exp Ther. 1973;186:516-27.
- [28]- **Klein DC, Moore RY.** *Pineal N-acetyltransferase and hydroxyindole-O-methyltransferase: control by the retinohypothalamic tract and the suprachiasmatic nucleus.* Brain Res. 1979 5;174:245-62.
- [29]- **Sugden D, Klein DC.** *Regulation of rat pineal hydroxyindole-O-methyltransferase in neonatal and adult rats.* J Neurochem. 1983;40:1647-53.
- [30]- **Reiter RJ.** *Normal patterns of melatonin levels in the pineal gland and body fluids of humans and experimental animals.* J Neural Transm Suppl. 1986;21:35-54.
- [31]- **Pardridge WM, Mietus LJ.** *Transport of albumin-bound melatonin through the blood-brain barrier.* J Neurochem. 1980;34:1761-3.
- [32]- **Kopin IJ, Pare MB, Axelrod J, Weissbach H.** *The fate of melatonin in animals.* J Biol Chem. 1961 ;236:3072-5.
- [33]- **Moore RY, Klein DC.** *Visual pathways and the central neural control of a circadian rhythm in pineal serotonin N-acetyltransferase activity.* Brain Res. 1974;71:17-33.
- [34]- **Cardinali DP, Ritta MN, Vacas MI, Lowenstein PR, Gelman PV, Gonzalez Solveyra C, Pereyra E.** *Molecular aspects of neuroendocrine integrative processes in the pineal gland.* Plenum press, New York, 1983; 199-200.
- [35]- **Lewy AJ, Newsome DS.** *Different types of melatonin circadian secretory rhythms in some blind subjects.* J Clin Endocrinol Metab. 1983;56:1103-7.
- [36]- **O'Brien IA, Lewin IG, O'Hare JP, Arendt J, Corral RJ.** *Abnormal circadian rhythm of melatonin in diabetic autonomic neuropathy.* Clin Endocrinol (Oxf). 1986;24:359-64.
- [37]- **Tetsuo M, Polinsky RJ, Markey SP, Kopin IJ.** *Urinary 6-hydroxymelatonin excretion in patients with orthostatic hypotension.* J Clin Endocrinol Metab. 1981;53:607-10.

- [38]- **Rubio A, Osuna C, Guerrero JM.** *Beta- and alpha-adrenergic mechanisms are involved in regulation of rat pineal type II thyroxine 5'-deiodinase activity during development.* *Endocrinology.* 1991;128:1661-7.
- [39]- **Vieira R, Miguez J, Lema M, Aldegunde M.** *Change in pineal and serum melatonin induced by alpha 1 and beta adrenoreceptor agonist: day and night differential responses.* *Neuroendocrinol Lett,* 1992; 6:429-38.
- [40]- **Lewy AJ, Siever LJ, Uhde TW, Markey SP.** *Clonidine reduces plasma melatonin levels.* *J Pharm Pharmacol.* 1986;38:555-6.
- [41]- **Pelayo F, Dubocovich ML, Langer SZ.** *Regulation of noradrenaline release in the rat pineal through a negative feedback mechanism mediated by presynaptic alpha-adrenoceptors.* *Eur J Pharmacol.* 1977;45:317-8.
- [42]- **Sugden D, Klein DC.** *Adrenergic stimulation of rat pineal hydroxyindole-O-methyltransferase.* *Brain Res.* 1983;265:348-51.
- [43]- **Reiter RJ, Joshi BN, Heinzeller T, Nurnberger F.** *A single 1- or 5-second light pulse at night inhibits hamster pineal melatonin.* *Endocrinology.* 1986;118:1906-9.
- [44]- **Brainard GC, Richardson BA, King TS, Matthews SA, Reiter RJ.** *The suppression of pineal melatonin content and N-acetyltransferase activity by different light irradiances in the Syrian hamster: a dose-response relationship.* *Endocrinology.* 1983;113:293-6.
- [45]- **Lincoln GA, Ebling FJ, Almeida OF.** *Generation of melatonin rhythms.* *Ciba Found Symp.* 1985;117:129-48.
- [46]- **Brown G, Grota L, Bubenik G, Niles L, Tsui H.** *Physiologic regulation of melatonin. Melatonin: current status perspectives.* Pergamon Press, Oxford, 1981; 95-112.
- [47]- **Brainard GC, Lewy AJ, Menaker M, Fredrickson RH, Miller LS, Weleber RG, Cassone V, Hudson D.** *Dose-response relationship between light irradiance and the suppression of plasma melatonin in human volunteers.* *Brain Res.* 1988;454:212-8.
- [48]- **Narbona E.** *Contribución al estudio del metabolismo del triptófano en el periodo neonatal.* Tesis Doctoral. Granada, 1980.
- [49]- **Jaldo-Alba F, Munoz-Hoyos A, Molina-Carballo A, Molina-Font JA, Acuna-Castroviejo D.** *Light deprivation increases plasma levels of melatonin during the first 72 h of life in human infants.* *The year book of neonatal and perinatal medicine,* 1995.
- [50]- **Jaldo-Alba F, Munoz-Hoyos A, Molina-Carballo A, Molina-Font JA, Acuna-Castroviejo D.** *Light deprivation increases plasma levels of melatonin during the first 72 h of life in human infants.* *Acta Endocrinol (Copenh).* 1993;129:442-5.
- [51]- **Claustrat B, Brun J, Garry P, Roussel B, Sassolas G.** *A once-repeated study of nocturnal plasma melatonin patterns and sleep recordings in six normal young men.* *J Pineal Res.* 1986;3:301-10.
- [52]- **Rojansky N, Brzezinski A, Schenker JG.** *Seasonality in human reproduction: an update.* *Hum Reprod.* 1992;7:735-45.
- [53]- **Wilson BW, Chess EK, Anderson LE.** *60-Hz electric-field effects on pineal melatonin rhythms: time course for onset and recovery.* *Bioelectromagnetics.* 1986;7:239-42.

- [54]- **Iguchi H.** *Age dependent changes in the serum melatonin concentrations in healthy human subjects and in patients with endocrine and hepatic disorders and renal failure.* Fukuoka Igaku Zasshi. 1981;72:423-30.
- [55]- **Reiter RJ, Richardson BA, Johnson LY, Ferguson BN, Dinh DT.** *Pineal melatonin rhythm: reduction in aging Syrian hamsters.* Science. 1980;210:1372-3.
- [56]- **Reiter RJ.** *The role of light age in determining melatonin production in the pineal gland.* Plenum press, New York, 1983; 227-42.
- [57]- **García-Patterson A, Mato ME, Cajas P, Schwarzstein D, Webb S, Puig-Domingo M.** *Modificaciones de la excreción de 6-sulfatoximetatonina con la edad.* Endocrinología, 1994; 41:110-113.
- [58]- **Ebihara S, Marks T, Hudson DJ, Menaker M.** *Genetic control of melatonin synthesis in the pineal gland of the mouse.* Science. 1986;231:491-3.
- [59]- **Wetterberg L.** *Melatonin in humans physiological and clinical studies.* J Neural Transm Suppl. 1978;13:289-310.
- [60]- **Cardinali DP, Gejman PV, Ritta MN.** *Further evidence of adrenergic control of translocation and intracellular levels of estrogen receptors in rat pineal gland.* Endocrinology. 1983;112:492-8.
- [61]- **Webley GE, Leidenberger F.** *The circadian pattern of melatonin and its positive relationship with progesterone in women.* J Clin Endocrinol Metab. 1986;63:323-8.
- [62]- **Cardinalli DP, Vacas MI, Rosenstein R, Lowestein PR, Gonzalez-Solveyra C, Romeo HE, Keller Sarmiento MI.** *The pineal gland as a multieffector organ.* Adv Pineal Res, 1986; 127-38.
- [63]- **Joshi BN, Troiani ME, Milin J, Nurnburger F, Reiter RJ.** *Adrenal-mediated depression of N-acetyltransferase activity and melatonin levels in the rat pineal gland.* Life Sci. 1986;38:1573-80.
- [64]- **Hajak G, Huether G, Blanke J, Blomer M, Freyer C, Poeggeler B, Reimer A, Rodenbeck A, Schulz-Varzegi M, Ruther E.** *The influence of intravenous L-tryptophan on plasma melatonin and sleep in men.* Pharmacopsychiatry. 1991;24:17-20.
- [65]- **Lissoni P, Resentini M, Mauri R, Esposti D, Esposti G, Rossi D, Legname G, Fraschini F.** *Effects of tetrahydrocannabinol on melatonin secretion in man.* Horm Metab Res. 1986;18:77-8.
- [66]- **Surrall K, Smith JA, Bird H, Okala B, Othman H, Padwick DJ.** *Effect of ibuprofen and indomethacin on human plasma melatonin.* J Pharm Pharmacol. 1987;39:840-3.
- [67]- **Murphy PJ, Badia P, Myers BL, Boecker MR, Wright KP Jr.** *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect normal sleep patterns in humans.* Physiol Behav. 1994;55:1063-6.
- [68]- **Meyer AC, Nieuwenhuis JJ, Kociszewska VJ, Joubert WS, Meyer BJ.** *Dihydropyridine calcium antagonists depress the amplitude of the plasma melatonin cycle in baboons.* Life Sci. 1986;39:1563-9.
- [69]- **McIntyre IM, Burrows GD, Norman TR.** *Suppression of plasma melatonin by a single dose of the benzodiazepine alprazolam in humans.* Biol Psychiatry. 1988;24:108-12.
- [70]- **Monteleone P, Forziati D, Orazio C, Maj M.** *Preliminary observations on the suppression of nocturnal plasma melatonin levels by short-term administration of diazepam in humans.* J Pineal Res. 1989;6:253-8.
- [71]- **Hubbain PP.** *Alprazolam and amitriptyline in the treatment of major depressive disorder: A double blind clinical and sleep EEG study.* J Affect Dis, 1990; 18:67-73.

- [72]- Childs PA, Rodin I, Martin NJ, Allen NH, Plaskett L, Smythe PJ, Thompson C. *Effect of fluoxetine on melatonin in patients with seasonal affective disorder and matched controls.* Br J Psychiatry. 1995;166:196-8.
- [73]- Demisch L, Demisch K, Nickelsen T. *Influence of dexamethasone on nocturnal melatonin production in healthy adult subjects.* J Pineal Res. 1988;5:317-22.
- [74]- Honma K, Kohsaka M, Fukuda N, Morita N, Honma S. *Effects of vitamin B12 on plasma melatonin rhythm in humans: increased light sensitivity phase-advances the circadian clock?* Experientia. 1992;48:716-20.
- [75]- Wright KP Jr, Badia P, Myers BL, Plenzler SC, Hakel M. *Caffeine and light effects on nighttime melatonin and temperature levels in sleep-deprived humans.* Brain Res. 1997;747:78-84.
- [76]- Touitou Y, Fevre-Montange M, Proust J, Klinger E, Nakache JP. *Age- and sex-associated modification of plasma melatonin concentrations in man. Relationship to pathology, malignant or not, and autopsy findings.* Acta Endocrinol (Copenh). 1985;108:135-44.
- [77]- Moss HB, Tamarkin L, Majchrowicz E, Martin PR, Linnoila M. *Pineal function during ethanol intoxication, dependence, and withdrawal.* Life Sci. 1986;39:2209-14.
- [78]- Ekman AC, Leppaluoto J, Huttunen P, Aranko K, Vakkuri O. *Ethanol inhibits melatonin secretion in healthy volunteers in a dose-dependent randomized double blind cross-over study.* J Clin Endocrinol Metab. 1993;77:780-3.
- [79]- Badia P, Murphy PJ, Wright KP. *Alcohol ingestion and nighttime melatonin levels.* Sleep Res, 1994; 23:477.
- [80]- Stankov B, Fraschini F, Reiter RJ. *Melatonin binding sites in the central nervous system.* Brain Res Brain Res Rev. 1991;16:245-56.
- [81]- Lee PP, Pang SF. *Melatonin and its receptors in the gastrointestinal tract.* Biol Signals. 1993;2:181-93.
- [82]- Yie SM, Niles LP, Younglai EV. *Melatonin receptors on human granulosa cell membranes.* J Clin Endocrinol Metab. 1995;80:1747-9.
- [83]- Viswanathan M, Laitinen JT, Saavedra JM. *Expression of melatonin receptors in arteries involved in thermoregulation.* Proc Natl Acad Sci U S A. 1990;87:6200-3.
- [84]- Dubocovich ML. *Melatonin receptors: are there multiple subtypes?* Trends Pharmacol Sci. 1995;16:50-6.
- [85]- Wiesenberger I, Missbach M, Kahlen JP, Schrader M, Carlberg C. *Transcriptional activation of the nuclear receptor RZR alpha by the pineal gland hormone melatonin and identification of CGP 52608 as a synthetic ligand.* Nucleic Acids Res. 1995;23:327-33.
- [86]- Benitez-King G, Anton-Tay F. *Calmodulin mediates melatonin cytoskeletal effects.* Experientia. 1993;49:635-41.
- [87]- Pozo D, Reiter RJ, Calvo JR, Guerrero JM. *Inhibition of cerebellar nitric oxide synthase and cyclic GMP production by melatonin via complex formation with calmodulin.* J Cell Biochem. 1997;65:430-42.
- [88]- Reiter RJ. *Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain.* FASEB J. 1995;9:526-33.

- [89]- **Morgan PJ, Barrett P, Howell HE, Helliwell R.** *Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance.* Neurochem Int. 1994;24:101-46.
- [90]- **Reppert SM, Weaver DR, Ebisawa T.** *Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses.* Neuron. 1994;13:1177-85.
- [91]- **Reppert SM, Weaver DR, Godson C.** *Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes.* Trends Pharmacol Sci. 1996;17:100-2.
- [92]- **Becker-Andre M, Wiesenberg I, Schaeren-Wiemers N, Andre E, Missbach M, Saurat JH, Carlberg C.** *Pineal gland hormone melatonin binds and activates an orphan of the nuclear receptor superfamily.* J Biol Chem. 1994;269:28531-4.
- [93]- **Carlberg C, Wiesenberg I.** *The orphan receptor family RZR/ROR, melatonin and 5-lipoxygenase: an unexpected relationship.* J Pineal Res. 1995;18:171-8.
- [94]- **Andre E, Gawlas K, Becker-Andre M.** *A novel isoform of the orphan nuclear receptor RORbeta is specifically expressed in pineal gland and retina.* Gene. 1998;216:277-83.
- [95]- **Steinhilber D, Brungs M, Werz O, Wiesenberg I, Danielsson C, Kahlen JP, Nayeri S, Schrader M, Carlberg C.** *The nuclear receptor for melatonin represses 5-lipoxygenase gene expression in human B lymphocytes.* J Biol Chem. 1995;270:7037-40.
- [96]- **Garcia-Maurino S, Gonzalez-Haba MG, Calvo JR, Goberna R, Guerrero JM.** *Involvement of nuclear binding sites for melatonin in the regulation of IL-2 and IL-6 production by human blood mononuclear cells.* J Neuroimmunol. 1998;92:76-84.
- [97]- **Pieri C, Marra M, Moroni F, Recchioni R, Marcheselli F.** *Melatonin: a peroxyl radical scavenger more effective than vitamin E.* Life Sci. 1994;55:271-6.
- [98]- **Reiter RJ.** *Antioxidant actions of melatonin.* Adv Pharmacol. 1997;38:103-17.
- [99]- **Vijayalaxmi, Reiter RJ, Sewerynek E, Poeggeler B, Leal BZ, Meltz ML.** *Marked reduction of radiation-induced micronuclei in human blood lymphocytes pretreated with melatonin.* Radiat Res. 1995;143:102-6.
- [100]- **Reiter RJ.** *Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals: a brief review.* Braz J Med Biol Res. 1993;26:1141-55.
- [101]- **Mallo C, Zaidan R, Galy G, Vermeulen E, Brun J, Chazot G, Claustrat B.** *Pharmacokinetics of melatonin in man after intravenous infusion and bolus injection.* Eur J Clin Pharmacol. 1990;38:297-301.
- [102]- **Illnerova H, Buresova M, Presl J.** *Melatonin rhythm in human milk.* J Clin Endocrinol Metab. 1993;77:838-41.
- [103]- **Gooneratne NS, Metlay JP, Guo W, Pack FM, Kapoor S, Pack AI.** *The validity and feasibility of saliva melatonin assessment in the elderly.* J Pineal Res. 2003;34:88-94.
- [104]- **Fellenberg AJ, Phillipou G, Seamark RF.** *Specific quantitation of urinary 6-hydroxymelatonin sulphate by gas chromatography mass spectrometry.* Biomed Mass Spectrom. 1980;7:84-7.
- [105]- **Arendt J, Bojkowski C, Folkard S, Franey C, Marks V, Minors D, Waterhouse J, Wever RA, Wildgruber C, Wright J.** *Some effects of melatonin and the control of its secretion in humans.* Ciba Found Symp. 1985;117:266-83.

- [106]- **Bojkowski CJ, Arendt J, Shih MC, Markey SP.** *Melatonin secretion in humans assessed by measuring its metabolite, 6-sulfatoxymelatonin.* Clin Chem. 1987;33:1343-8.
- [107]- **Matthews CD, Guerin MV, Wang X.** *Human plasma melatonin and urinary 6-sulphatoxy melatonin: studies in natural annual photoperiod and in extended darkness.* Clin Endocrinol (Oxf). 1991;35:21-7.
- [108]- **Vaughan GM,** *Melatonin in humans.* Pineal Res Rev, 1984; 2:142.
- [109]- **Vakkuri O.** *Diurnal rhythm of melatonin in human saliva.* Acta Physiol Scand. 1985;124:409-12.
- [110]- **Brzezinski A, Seibel MM, Lynch HJ, Deng MH, Wurtman RJ.** *Melatonin in human preovulatory follicular fluid.* J Clin Endocrinol Metab. 1987;64:865-7.
- [111]- **Bornman MS, Oosthuizen JM, Barnard HC, Schulenburg GW, Boomker D, Reif S.** *Melatonin and sperm motility.* Andrologia. 1989;21:483-5.
- [112]- **Kivela A, Kauppila A, Leppaluoto J, Vakkuri O.** *Serum and amniotic fluid melatonin during human labor.* J Clin Endocrinol Metab. 1989;69:1065-8.
- [113]- **Viggiano SR, Koskela TK, Klee GG, Samples JR, Arnce R, Brubaker RF.** *The effect of melatonin on aqueous humor flow in humans during the day.* Ophthalmology. 1994;101:326-31.
- [114]- **Martin XD, Malina HZ, Brennan MC, Hendrickson PH, Lichter PR.** *The ciliary body--the third organ found to synthesize indoleamines in humans.* Eur J Ophthalmol. 1992;2:67-72.
- [115]- **Waldhauser F, Weissenbacher G, Tatzer 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;66:648-52.
- [116]- **Sack RL, Lewy AJ, Erb DL, Vollmer WM, Singer CM.** *Human melatonin production decreases with age.* J Pineal Res. 1986;3:379-88.
- [117]- **Reppert SM, Weaver DR, Rivkees SA, Stopa EG.** *Putative melatonin receptors in a human biological clock.* Science. 1988;242:78-81.
- [118]- **Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP.** *Light suppresses melatonin secretion in humans.* Science. 1980;210:1267-9.
- [119]- **Waldhauser F, Vierhapper H, Pirich K.** *Abnormal circadian melatonin secretion in night-shift workers.* N Engl J Med. 1986;315:1614.
- [120]- **Reiter RJ.** *Melatonin: that ubiquitously acting pineal hormone.* News Physiol Sci, 1991; 6:223-27.
- [121]- **Cagnacci A, Volpe A.** *Influence of melatonin and photoperiod on animal and human reproduction.* J Endocrinol Invest. 1996;19:382-411.
- [122]- **Illnerova H, Zvolsky P, Vanecsek J.** *The circadian rhythm in plasma melatonin concentration of the urbanized man: the effect of summer and winter time.* Brain Res. 1985;328:186-9.
- [123]- **Kauppila A, Kivela A, Pakarinen A, Vakkuri O.** *Inverse seasonal relationship between melatonin and ovarian activity in humans in a region with a strong seasonal contrast in luminosity.* J Clin Endocrinol Metab. 1987;65:823-8.
- [124]- **Carskadon MA, Brown ED, Dement WC.** *Sleep fragmentation in the elderly: relationship to daytime sleep tendency.* Neurobiol Aging. 1982;3:321-7.

- [125]- **Culebras A.** *El sueño en la vejez.* Medicina y sueño. Bar. Ancora, 1994; 179-88.
- [126]- **Goldenberg F.** *Sleep in normal aging.* Neurophysiol Clin. 1991;21:267-79.
- [127]- **De la Calzada MD.** *Modificaciones del sueño con el envejecimiento.* Rev Neurol. 2000;30:577-80.
- [128]- **Haimov I, Laudon M, Zisapel N, Souroujon M, Nof D, Shlitzner A, Herer P, Tzischinsky O, Lavie P.** *Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people.* Br Med J. 1994;309:167.
- [129]- **Sharma M, Palacios-Bois J, Schwartz G, Iskandar H, Thakur M, Quirion R, Nair NP.** *Circadian rhythms of melatonin and cortisol in aging.* Biol Psychiatry. 1989;25:305-19.
- [130]- **Duffy JF, Zeitzer JM, Rimmer DW, Klerman EB, Dijk DJ, Czeisler CA.** *Peak of circadian melatonin rhythm occurs later within the sleep of older subjects.* Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002;282:297-303.
- [131]- **Attenburrow ME, Dowling BA, Sharpley AL, Cowen PJ.** *Case-control study of evening melatonin concentration in primary insomnia.* Br Med J. 1996;312:1263-4.
- [132]- **Arendt J, Skene DJ, Middleton B, Lockley SW, Deacon S.** *Efficacy of melatonin treatment in jet lag, shift work, and blindness.* J Biol Rhythms. 1997;12:604-17.
- [133]- **Suhner A, Schlagenhaut P, Johnson R, Tschopp A, Steffen R.** *Comparative study to determine the optimal melatonin dosage form for the alleviation of jet lag.* Chronobiol Int. 1998;15:655-66.
- [134]- **Wright J, Aldhous M, Franey C, English J, Arendt J.** *The effects of exogenous melatonin on endocrine function in man.* Clin Endocrinol (Oxf). 1986;24:375-82.
- [135]- **Brown RP, Kocsis JH, Caroff S, Amsterdam J, Winokur A, Stokes P, Frazer A.** *Depressed mood and reality disturbance correlate with decreased nocturnal melatonin in depressed patients.* Acta Psychiatr Scand. 1987;76:272-5.
- [136]- **Blehar MC, Rosenthal NE.** *Seasonal affective disorders and phototherapy. Report of a National Institute of Mental Health-sponsored workshop.* Arch Gen Psychiatry. 1989;46:469-74.
- [137]- **Wurtman RJ, Axelrod J, Chu EW.** *Melatonin, a pineal substance: effect on the rat ovary.* Science. 1963;141:277-8.
- [138]- **Tamarkin L, Westrom WK, Hamill AI, Goldman BD.** *Effect of melatonin on the reproductive systems of male and female Syrian hamsters: a diurnal rhythm in sensitivity to melatonin.* Endocrinology. 1976;99:1534-41.
- [139]- **Reiter RJ.** *Pineal control of a seasonal reproductive rhythm in male golden hamsters exposed to natural daylight and temperature.* Endocrinology. 1973;92:423-30.
- [140]- **Silman RE, Leone RM, Hooper RJ, Preece MA.** *Melatonin, the pineal gland and human puberty.* Nature. 1979;282:301-3.
- [141]- **Vaughan GM, Meyer CG, Reiter RJ.** *Evidence for a pineal-gonad relationship in the human. The pineal and reproduction,* 1978; 191-223.
- [142]- **Puig-Domingo M, Webb SM, Serrano J, Peinado MA, Corcoy R, Ruscalleda J, Reiter RJ, de Leiva A.** *Brief report: melatonin-related hypogonadotropic hypogonadism.* N Engl J Med. 1992;327:1356-9.
- [143]- **Webley GE, Luck MR.** *Melatonin directly stimulates the secretion of progesterone by human and bovine granulosa cells in vitro.* J Reprod Fertil. 1986;78:711-7.

- [144]- **Relkin R.** *Use of melatonin and synthetic TRH to determine site of pineal inhibition of TSH secretion.* Neuroendocrinology. 1978;25:310-8.
- [145]- **Niles LP, Brown GM, Grota LJ.** *Role of the pineal gland in diurnal endocrine secretion and rhythm regulation.* Neuroendocrinology. 1979;29:14-21.
- [146]- **Vriend J.** *Evidence for an effect of the pineal gland on hypothalamic content of TRH in the Syrian hamster.* Anat Rec, 1982; 202:197.
- [147]- **Vriend J, Wilber JF.** *Influence of the pineal gland on hypothalamic content of TRH in the Syrian hamster.* Horm Res. 1983;17:108-13.
- [148]- **Reiter RJ.** *The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals.* Endocr Rev. 1980;1:109-31.
- [149]- **von Treuer K, Norman TR, Armstrong SM.** *Overnight human plasma melatonin, cortisol, prolactin, TSH, under conditions of normal sleep, sleep deprivation, and sleep recovery.* J Pineal Res. 1996;20:7-14.
- [150]- **Valcavi R, Dieguez C, Azzarito C, Edwards CA, Dotti C, Page MD, Portioli I, Scanlon MF.** *Effect of oral administration of melatonin on GH responses to GRF 1-44 in normal subjects.* Clin Endocrinol (Oxf). 1987;26:453-8.
- [151]- **De Prosopo ND, Safinski RJ, De Martino LJ, Mc Guinness ET.** *Melatonin and its precursors' effects on 131-I uptake by the thyroid gland under different photic conditions.* Life Sci. 1969;8:837-42.
- [152]- **Vaughan GM, McDonald SD, Jordan RM, Allen JP, Bell R, Stevens EA.** *Melatonin, pituitary function and stress in humans.* Psychoneuroendocrinology. 1979;4:351-62.
- [153]- **Blask DE.** *Integration of neuroendocrine-circadian, pineal, adrenocortical and immune functions in homeokinesis: implications for host cancer interactions.* Neuroendocrinol Lett, 1993; 2:117-33.
- [154]- **Touitou Y, Bogdan A, Auzéby A, Touitou C.** *Activity of melatonin and other pineal indoles on the in vitro synthesis of cortisol, cortisone, and adrenal androgens.* J Pineal Res. 1989;6:341-50.
- [155]- **Touitou Y.** In Reiter RJ, Pang SF (eds) Adv Pineal Res, vol 3. John Libbey, London, 1989; 241-46
- [156]- **Laron Z, Gil-Ad I, Topper E, Kaufman H, Josefsberg Z.** *Low oral dose of clonidine: an effective screening test for growth hormone deficiency.* Acta Paediatr Scand. 1982;71:847-8.
- [157]- **Blaicher W, Imhof MH, Gruber DM, Schneeberger C, Sator MO, Huber JC.** *Endocrinological disorders. Focusing on melatonin's interactions.* Gynecol Obstet Invest. 1999;48:179-82.
- [158]- **Luboshitzky R, Qupti G, Ishay A, Shen-Orr Z, Herer P.** *Increased urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion in women with non-classical steroid 21-hydroxylase deficiency.* Neuroendocrinol Lett. 2001;22:332-6.
- [159]- **Muñoz A, Acuña D, Martín E, Palmero G, Molina A, Rodríguez T.** *Pituitary neuropeptides ACTH and endorphin in the failure to thrive syndrome.* J Endocrinol Invest, 1989; 12:168.
- [160]- **Molina A, Acuña D, Rodríguez T, Muñoz A.** *Melatonin circadian rhythm in normal children and in children with febrile and epileptic convulsions.* J Endocrinol Invest, 1989; 12:102.
- [161]- **Muñoz A, Molina A, Rodríguez T, Acuña D, Sanchez M, Jaldo F.** *Circadian secretion of melatonin in normal children with febrile and epileptic seizures.* Neuroendocrinology, 1990; 52:102.

- [162]- **Muñoz A, Molina A, Rodriguez T, Acuña D, Sanchez M, Jaldo F.** *Circadian secretion of melatonin in normal children with febrile and epileptic seizures.* Neuroendocrinology, 1990; 52:102.
- [163]- **Reiter RJ.** *The pineal gland and melatonin in relation to aging: a summary of the theories and of the data.* Exp Gerontol. 1995;30:199-212.
- [164]- **Maestroni GJ, Conti A, Pierpaoli W.** *Pineal melatonin, its fundamental immunoregulatory role in aging and cancer.* Ann N Y Acad Sci. 1988;521:140-8.
- [165]- **Rozencwaig R, Grad BR, Ochoa J.** *The role of melatonin and serotonin in aging.* Med Hypotheses. 1987;23:337-52.
- [166]- **Sandyk R.** *Possible role of pineal melatonin in the mechanisms of aging.* Int J Neurosci. 1990;52:85-92.
- [167]- **Fontenot JM, Levine SA.** *Melatonin deficiency: its role in oncogenesis and age-related pathology.* Orthomol Med, 1990; 5:22-4.
- [168]- **Armstrong SM, Redman JR.** **Melatonin: a chronobiotic with anti-aging properties?** Med Hypotheses. 1991;34:300-9.
- [169]- **Pierpaoli W, Yi C.** *The pineal gland and melatonin: the aging clock? A concept and experimental evidence.* Stress and the aging brain, 1991; 171-75.
- [170]- **Welsh MG.** *Pineal calcification: structural and functional aspects.* Pineal Res Rev, 1985; 3:41-68.
- [171]- **Schmid HA, Requentina PJ, Oxenkrug GF, Sturner W.** *Calcium, calcification, and melatonin biosynthesis in the human pineal gland: a postmortem study into age-related factors.* J Pineal Res. 1994;16:178-83.
- [172]- **Pang SF, Tang F, Tang PL.** *Negative correlation of age and the levels of pineal melatonin, pineal N-acetylserotonin, and serum melatonin in male rats.* J Exp Zool. 1984;229:41-7.
- [173]- **Reiter RJ, Craft CM, Johnson JE Jr, King TS, Richardson BA, Vaughan GM, Vaughan MK.** *Age-associated reduction in nocturnal pineal melatonin levels in female rats.* Endocrinology. 1981;109:1295-7.
- [174]- **Touitou Y, Fevre M, Lagoguey M, Carayon A, Bogdan A, Reinberg A, Beck H, Cesselin F, Touitou C.** *Age- and mental health-related circadian rhythms of plasma levels of melatonin, prolactin, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in man.* J Endocrinol. 1981;91:467-75.
- [175]- **Waldhauser F, Waldhauser M.** *Melatonin in aging.* The pineal gland, 1988; 345-70.
- [176]- **Mirmiran M, Swaab DF, Witting W, Honnebiel MB, Van Gool WA, Eikelenboom P.** *Biological clocks in development, aging and Alzheimer's disease.* Brain Dysfunction, 1989; 2:57-66.
- [177]- **Lesnikov VA, Pierpaoli W.** *Pineal cross-transplantation (old-to-young and vice versa) as evidence for an endogenous "aging clock".* Ann N Y Acad Sci. 1994;719:456-60.
- [178]- **Pierpaoli W, Yi CX, Dall'Ara A.** *Aging-postponing effects of circadian melatonin: experimental evidence, significance and possible mechanisms.* Int J Neurosci. 1990;51:339-40.
- [179]- **Kloeden PE, Rössler OE, Rössler RA.** *A predictive model for life expectancy curves.* Biosystems. 1990;24:119-25.
- [180]- **Grad BR, Rozencwaig R.** *The role of melatonin and serotonin in aging: update.* Psychoneuroendocrinology. 1993;18:283-95.

- [181]- **Timiras PS, Hudson DP.** *Changes in neurohumoral transmission during aging of the central nervous system.* Neural Regulatory Mechanism during Aging, 1980; 25-51.
- [182]- **Timiras PS, Hudson DB, Miller C.** *Development and aging brain serotonergic systems.* The aging brain, 1982; 173-84.
- [183]- **Poeggeler B, Reiter RJ, Tan DX, Chen LD, Manchester LC.** *Melatonin, hydroxyl radical-mediated oxidative damage, and aging: a hypothesis.* J Pineal Res. 1993;14:151-68.
- [184]- **Reiter RJ, Poeggeler B, Tan DX, Chen LD, Manchester LC, Guerrero JM.** *Antioxidant capacity of melatonin: a novel action no requiring a receptor.* Neuroendocrinol Lett, 1993; 15:103-16.
- [185]- **Reiter RJ, Tan DX, Poeggeler B, Menendez-Pelaez A, Chen LD, Saarela S.** *Melatonin as a free radical scavenger: implications for aging and age-related diseases.* Ann N Y Acad Sci. 1994;719:1-12.
- [186]- **Matsuo M.** *Age-related alterations in antioxidative defense.* Free radicals and aging, 1993; 143-82.
- [187]- **Guerrero JM, Reiter RJ.** *Melatonin-immune system relationships.* Curr Top Med Chem. 2002;2:167-79.
- [188]- **Ben-Nathan D, Maestroni GJ, Lustig S, Conti A.** *Protective effects of melatonin in mice infected with encephalitis viruses.* Arch Virol. 1995;140:223-30.
- [189]- **Lissoni P, Barni S, Tancini G, Ardizzoia A, Ricci G, Aldeghi R, Brivio F, Tisi E, Rovelli F, Rescaldani R, et al.** *A randomised study with subcutaneous low-dose interleukin 2 alone vs interleukin 2 plus the pineal neurohormone melatonin in advanced solid neoplasms other than renal cancer and melanoma.* Br J Cancer. 1994;69:196-9.
- [190]- **Lissoni P, Meregalli S, Nosetto L, Barni S, Tancini G, Fossati V, Maestroni G.** *Increased survival time in brain glioblastomas by a radioneuroendocrine strategy with radiotherapy plus melatonin compared to radiotherapy alone.* Oncology. 1996;53:43-6.
- [191]- **Neri B, de Leonardis V, Gemelli MT, di Loro F, Mottola A, Ponchiotti R, Raugei A, Cini G.** *Melatonin as biological response modifier in cancer patients.* Anticancer Res. 1998;18:1329-32.
- [192]- **Lissoni P, Paolorossi F, Tancini G, Barni S, Ardizzoia A, Brivio F, Zubelewicz B, Chatikhine V.** *Is there a role for melatonin in the treatment of neoplastic cachexia?.* Eur J Cancer. 1996;32:1340-3.
- [193]- **Maestroni GJ, Conti A, Pierpaoli W.** *Role of the pineal gland in immunity: II. Melatonin enhances the antibody response via an opiategic mechanism.* Clin Exp Immunol. 1987;68:384-91.
- [194]- **Maestroni GJ, Conti A, Pierpaoli W.** *The pineal gland and the circadian, opiategic, immunoregulatory role of melatonin.* Ann N Y Acad Sci. 1987;496:67-77.
- [195]- **Maestroni GJ, Conti A.** *The pineal neurohormone melatonin stimulates activated CD4+, Thy-1+ cells to release opioid agonist(s) with immunoenhancing and anti-stress properties.* J Neuroimmunol. 1990;28:167-76.
- [196]- **Saksela E, Timonen T, Cantell K.** *Cellular interactions in the augmentation of human NK activity by interferon.* Ann N Y Acad Sci. 1980;350:102-11.
- [197]- **Pang SF, Yuan H, Yu ZH, Wang XL, Tang PL, Yau M.** *Melatonin binding sites in the nervous and immune systems.* In *Fraschini F, Reiter RJ (eds): Role of melatonin and pineal peptides in neuroimmunomodulation.* New York, Plenum, 1991; 107-16.

- [198]- **Reiter RJ, Lei Tang, García J, Muñoz-Hoyos A.** *Pharmacological actions of melatonin in free radical pathophysiology.* Life Sci, 1997.
- [199]- **Morrey KM, McLachlan JA, Serkin CD, Bakouche O.** *Activation of human monocytes by the pineal hormone melatonin.* J Immunol. 1994;153:2671-80.
- [200]- **Carrillo-Vico A, Garcia-Maurino S, Calvo JR, Guerrero JM.** *Melatonin counteracts the inhibitory effect of PGE2 on IL-2 production in human lymphocytes via its mt1 membrane receptor.* FASEB J. 2003;17:755-7.
- [201]- **Lissoni P, Barni S, Tancini G, Rovelli F, Ardizzoia A, Conti A, Maestroni GJ.** *A study of the mechanisms involved in the immunostimulatory action of the pineal hormone in cancer patients.* Oncology. 1993;50:399-402.
- [202]- **Gonzalez-Haba MG, Garcia-Maurino S, Calvo JR, Goberna R, Guerrero JM.** *High-affinity binding of melatonin by human circulating T lymphocytes (CD4+).* FASEB J. 1995;9:1331-5.
- [203]- **Conti A, Maestroni GJ.** *The clinical neuroimmunotherapeutic role of melatonin in oncology.* J Pineal Res. 1995;19:103-10.
- [204]- **Neri B, Fiorelli C, Moroni F, Nicita G, Paoletti MC, Ponchiatti R, Raugei A, Santoni G, Trippitelli A, Grechi G.** *Modulation of human lymphoblastoid interferon activity by melatonin in metastatic renal cell carcinoma. A phase II study.* Cancer. 1994;73:3015-9.
- [205]- **Lissoni P, Barni S, Tancini G, Brivio F, Tisi E, Zubelewicz B, Braczkowski R.** *Role of the pineal gland in the control of macrophage functions and its possible implication in cancer: a study of interactions between tumor necrosis factor-alpha and the pineal hormone melatonin.* J Biol Regul Homeost Agents. 1994;8:126-9.
- [206]- **Maestroni GJ.** *The immunoneuroendocrine role of melatonin.* J Pineal Res. 1993;14:1-10.
- [207]- **Cos S, Blask DE.** *Melatonin modulates growth factor activity in MCF-7 human breast cancer cells.* J Pineal Res. 1994;17:25-32.
- [208]- **Caroleo MC, Doria G, Nistico G.** *Melatonin restores immunodepression in aged and cyclophosphamide-treated mice.* Ann N Y Acad Sci. 1994;719:343-52.
- [209]- **Lopez-Gonzalez MA, Calvo JR, Osuna C, Rubio A, Guerrero JM.** *Synergistic action of melatonin and vasoactive intestinal peptide in stimulating cyclic AMP production in human lymphocytes.* J Pineal Res. 1992;12:174-80.
- [210]- **Garcia-Maurino S, Gonzalez-Haba MG, Calvo JR, Rafii-El-Idrissi M, Sanchez-Margalet V, Goberna R, Guerrero JM.** *Melatonin enhances IL-2, IL-6, and IFN-gamma production by human circulating CD4+ cells: a possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes.* J Immunol. 1997;159:574-81.
- [211]- **Garcia-Maurino S, Pozo D, Carrillo-Vico A, Calvo JR, Guerrero JM.** *Melatonin activates Th1 lymphocytes by increasing IL-12 production.* Life Sci. 1999;65:2143-50.
- [212]- **Pierrefiche G, Laborit H.** *Oxygen free radicals, melatonin, and aging.* Exp Gerontol. 1995;30:213-27.
- [213]- **Reiter RJ.** *Functional pleiotropy of the neurohormone melatonin: antioxidant protection and neuroendocrine regulation.* Front Neuroendocrinol. 1995;16:383-415.
- [214]- **Reiter RJ, Menéndez-Peláez A, Poeggeler B, Tan DX, Pablos MI, Acuña-Castroviejo D.** *The role of melatonin in the pathophysiology of oxygen radical damage.* Advances in Pineal Research, 1994; vol 8:403.

- [215]- **Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, Poeggeler B, Barlow-Walden L, Chuang J, Ortiz GG, Acuña-Castroviejo D.** *A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant.* J Pineal Res. 1995;18:1-11.
- [216]- **Menéndez-Peláez A, Reiter RJ.** *Distribution of melatonin in mammalian tissues: the relative importance of nuclear versus cytosolic localization.* J Pineal Res. 1993;15:59-69.
- [217]- **Menendez-Pelaez A, Poeggeler B, Reiter RJ, Barlow-Walden L, Pablos MI, Tan DX.** *Nuclear localization of melatonin in different mammalian tissues: immunocytochemical and radioimmunoassay evidence.* J Cell Biochem. 1993;53:373-82.
- [218]- **Borg DC.** *Oxygen free radicals and tissue injury.* In Tarr M, Samson F (eds): *Oxygen free radicals and tissue damage.* Boston, 1993; 12-53.
- [219]- **Tan DX, Poeggeler B, Reiter RJ, Chen LD, Chen S, Manchester LC, Barlow-Walden LR.** *The pineal hormone melatonin inhibits DNA-adduct formation induced by the chemical carcinogen safrole in vivo.* Cancer Lett. 1993;70:65-71.
- [220]- **Abe M, Reiter RJ, Orhii PB, Hara M, Poeggeler B.** *Inhibitory effect of melatonin on cataract formation in newborn rats: evidence for an antioxidative role for melatonin.* J Pineal Res. 1994;17:94-100.
- [221]- **Acuña-Castroviejo D, Escames G, Macias M, Muñoz Hoyos A, Molina Carballo A, Arauzo M, Montes R.** *Cell protective role of melatonin in the brain.* J Pineal Res. 1995;19:57-63.
- [222]- **Melchiorri D, Reiter RJ, Attia AM, Hara M, Burgos A, Nistico G.** *Potent protective effect of melatonin on in vivo paraquat-induced oxidative damage in rats.* Life Sci. 1995;56:83-9.
- [223]- **Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, Clark JB, Jenner P, Marsden CD.** *Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease.* J Neurochem. 1990;54:823-7.
- [224]- **Barlow-Walden LR, Reiter RJ, Abe M, Pablos M, Menendez-Pelaez A, Chen LD, Poeggeler B.** *Melatonin stimulates brain glutathione peroxidase activity.* Neurochem Int. 1995 May;26(5):497-502.
- [225]- **Blask DE, Hill SM.** *Melatonin and cancer: basic and clinical aspects.* In miles A, Philbrick DR, Thompson C (eds): *Melatonin: clinical aspects.* Oxford University Press, 1988; 28-173.
- [226]- **Ying SW, Niles LP, Crocker C.** *Human malignant melanoma cells express high-affinity receptors for melatonin: antiproliferative effects of melatonin and 6-chloromelatonin.* Eur J Pharmacol. 1993;246:89-96.
- [227]- **Leon-Blanco MM, Guerrero JM, Reiter RJ, Calvo JR, Pozo D.** *Melatonin inhibits telomerase activity in the MCF-7 tumor cell line both in vivo and in vitro.* J Pineal Res. 2003;35:204-11.
- [228]- **Molis TM, Spriggs LL, Hill SM.** *Modulation of estrogen receptor mRNA expression by melatonin in MCF-7 human breast cancer cells.* Mol Endocrinol. 1994;8:1681-90.
- [229]- **Vollrath L, Semm P, Gammel G.** *Sleep Induction by intranasal application of melatonin.* Adv Biosci, 1981; 29:327-29.
- [230]- **Kabuto M, Namura I, Saitoh Y.** *Nocturnal enhancement of plasma melatonin could be suppressed by benzodiazepines in humans.* Endocrinol Jpn. 1986;33:405-14.
- [231]- **Nagtegaal JE, Laurant MW, Kerkhof GA, Smits MG, van der Meer YG, Coenen AM.** *Effects of melatonin on the quality of life in patients with delayed sleep phase syndrome.* J Psychosom Res. 2000;48:45-50.

- [232]- **Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, Lewy AJ.** *Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people.* N Engl J Med. 2000;343:1070-7.
- [233]- **Shah J, Langmuir V, Gupta SK.** *Feasibility and functionality of OROS melatonin in healthy subjects.* J Clin Pharmacol. 1999;39:606-12.
- [234]- **Monti JM, Alvaríño F, Cardinali D, Savio I, Pintos A.** *Polysomnographic study of the effect of melatonin on sleep in elderly patients with chronic primary insomnia.* Arch Gerontol Geriatr. 1999;28:85-98.
- [235]- **Hughes RJ, Sack RL, Lewy AJ.** *The role of melatonin and circadian phase in age-related sleep-maintenance insomnia: assessment in a clinical trial of melatonin replacement.* Sleep. 1998;21:52-68.
- [236]- **Garfinkel D, Laudon M, Zisapel N.** *Improvement of sleep quality by controlled-release melatonin in benzodiazepine-treated elderly insomniacs.* Arch Gerontol Geriatr. 1997;24:223-31.
- [237]- **Gilbert SS, van den Heuvel CJ, Kennaway DJ, Dawson D.** *Peripheral heat loss: a predictor of the hypothermic response to melatonin administration in young and older women.* Physiol Behav. 1999;66:365-70.
- [238]- **Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM, Taylor JA, Shi JP, Leclair OU.** *Melatonin treatment for age-related insomnia.* J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:4727-30.
- [239]- **Jean-Louis G, von Gizycki H, Zizi F.** *Melatonin effects on sleep, mood, and cognition in elderly with mild cognitive impairment.* J Pineal Res. 1998;25:177-83.
- [240]- **Garfinkel D, Zisapel N, Wainstein J, Laudon M.** *Facilitation of benzodiazepine discontinuation by melatonin: a new clinical approach.* Arch Intern Med. 1999;159:2456-60.
- [241]- **Shamir E, Laudon M, Barak Y, Anis Y, Rotenberg V, Elizur A, Zisapel N.** *Melatonin improves sleep quality of patients with chronic schizophrenia.* J Clin Psychiatry. 2000;61:373-7.
- [242]- **Shilo L, Dagan Y, Smorjik Y, Weinberg U, Dolev S, Komptel B, Shenkman L.** *Effect of melatonin on sleep quality of COPD intensive care patients: a pilot study.* Chronobiol Int. 2000;17:71-6.
- [243]- **Sack RL, Lewy AJ.** *Melatonin as a chronobiotic: treatment of circadian desynchrony in night workers and the blind.* J Biol Rhythms. 1997;12:595-603.
- [244]- **Folkard S, Arendt J, Clark M.** *Can melatonin improve shift workers' tolerance of the night shift? Some preliminary findings.* Chronobiol Int. 1993;10:315-20.
- [245]- **Miles LE, Raynal DM, Wilson MA.** *Blind man living in normal society has circadian rhythms of 24.9 hours.* Science. 1977;198:421-3.
- [246]- **Orth DN, Besser GM, King PH, Nicholson WE.** *Free-running circadian plasma cortisol rhythm in a blind human subject.* Clin Endocrinol (Oxf). 1979;10:603-17.
- [247]- **Arendt J, Aldhous M, Wright J.** *Synchronisation of a disturbed sleep-wake cycle in a blind man by melatonin treatment.* Lancet. 1988;1:772-3.
- [248]- **Okawa M, Nanami T, Wada S, Shimizu T, Hishikawa Y, Sasaki H, Nagamine H, Takahashi K.** *Four congenitally blind children with circadian sleep-wake rhythm disorder.* Sleep. 1987;10:101-10.
- [249]- **Turek FW.** *Effects of stimulated physical activity on the circadian pacemaker of vertebrates.* J Biol Rhythms. 1989;4:135-47.

- [250].- **Lockley SW, Skene DJ, James K, Thapan K, Wright J, Arendt J.** *Melatonin administration can entrain the free-running circadian system of blind subjects.* J Endocrinol. 2000;164:1-6.
- [251].- **Folkard S, Arendt J, Aldhous M, Kennett H.** *Melatonin stabilises sleep onset time in a blind man without entrainment of cortisol or temperature rhythms.* Neurosci Lett. 1990;113:193-8.
- [252].- **Lapierre O, Dumont M.** *Melatonin treatment of a non-24-hour sleep-wake cycle in a blind retarded child.* Biol Psychiatry. 1995;38:119-22.
- [253].- **Palm L, Blennow G, Wetterberg L.** *Correction of non-24-hour sleep/wake cycle by melatonin in a blind retarded boy.* Ann Neurol. 1991;29:336-9.
- [254].- **Sarrafzadeh A, Wirz-Justice A, Arendt J, English J.** *Melatonin stabilises sleep onset time in a blind man.* In Horne JA, ed. *Sleep '90.* Bochum: Patenagel Press, 1990; 51-4.
- [255].- **Tzischinsky O, Pal I, Epstein R, Dagan Y, Lavie P.** *The importance of timing in melatonin administration in a blind man.* J Pineal Res. 1992;12:105-8.
- [256].- **Grin W, Grunberger W.** *A significant correlation between melatonin deficiency and endometrial cancer.* Gynecol Obstet Invest. 1998;45:62-5.
- [257].- **Lissoni P, Barni S, Meregalli S, Fossati V, Cazzaniga M, Esposti D, Tancini G.** *Modulation of cancer endocrine therapy by melatonin: a phase II study of tamoxifen plus melatonin in metastatic breast cancer patients progressing under tamoxifen alone.* Br J Cancer. 1995;71:854-6.
- [258].- **Lissoni P, Barni S, Fossati V, Ardizzoia A, Cazzaniga M, Tancini G, Frigerio F.** *A randomized study of neuroimmunotherapy with low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin compared to supportive care alone in patients with untreatable metastatic solid tumour.* Support Care Cancer. 1995;3:194-7.
- [259].- **Lissoni P, Brivio F, Brivio O, Fumagalli L, Gramazio F, Rossi M, Emanuelli G, Alderi G, Lavorato F.** *Immune effects of preoperative immunotherapy with high-dose subcutaneous interleukin-2 versus neuroimmunotherapy with low-dose interleukin-2 plus the neurohormone melatonin in gastrointestinal tract tumor patients.* J Biol Regul Homeost Agents. 1995;9:31-3.
- [260].- **Lissoni P, Pittalis S, Ardizzoia A, Brivio F, Barni S, Tancini G, Pelizzoni F, Maestroni GJ, Zubelewicz B, Brackowski R.** *Prevention of cytokine-induced hypotension in cancer patients by the pineal hormone melatonin.* Support Care Cancer. 1996;4:313-6.
- [261].- **Lissoni P, Brivio O, Brivio F, Barni S, Tancini G, Crippa D, Meregalli S.** *Adjuvant therapy with the pineal hormone melatonin in patients with lymph node relapse due to malignant melanoma.* J Pineal Res. 1996;21:239-42.
- [262].- **Lissoni P, Paolorossi F, Tancini G, Ardizzoia A, Barni S, Brivio F, Maestroni GJ, Chilelli M.** *A phase II study of tamoxifen plus melatonin in metastatic solid tumour patients.* Br J Cancer. 1996;74:1466-8.
- [263].- **Lissoni P, Fumagalli L, Paolorossi F, Rovelli F, Roselli MG, Maestroni GJ.** *Anticancer neuroimmunomodulation by pineal hormones other than melatonin: preliminary phase II study of the pineal indole 5-methoxytryptophol in association with low-dose IL-2 and melatonin.* J Biol Regul Homeost Agents. 1997;11:119-22.
- [264].- **Lissoni P, Tancini G, Barni S, Paolorossi F, Ardizzoia A, Conti A, Maestroni G.** *Treatment of cancer chemotherapy-induced toxicity with the pineal hormone melatonin.* Support Care Cancer. 1997;5:126-9.

- [265]- **Lissoni P, Paolorossi F, Ardizzioia A, Barni S, Chilelli M, Mancuso M, Tancini G, Conti A, Maestroni GJ.** *A randomized study of chemotherapy with cisplatin plus etoposide versus chemoendocrine therapy with cisplatin, etoposide and the pineal hormone melatonin as a first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer patients in a poor clinical state.* J Pineal Res. 1997;23:15-9.
- [266]- **Lissoni P, Giani L, Zerbini S, Trabattoni P, Rovelli F.** *Biotherapy with the pineal immunomodulating hormone melatonin versus melatonin plus aloe vera in untreatable advanced solid neoplasms.* Nat Immun. 1998;16:27-33.
- [267]- **Lissoni P, Barni S, Mandala M, Ardizzioia A, Paolorossi F, Vaghi M, Longarini R, Malugani F, Tancini G.** *Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumour patients with poor clinical status.* Eur J Cancer. 1999;35:1688-92.
- [268]- **Lissoni P, Tancini G, Paolorossi F, Mandala M, Ardizzioia A, Malugani F, Giani L, Barni S.** *Chemoneuroendocrine therapy of metastatic breast cancer with persistent thrombocytopenia with weekly low-dose epirubicin plus melatonin: a phase II study.* J Pineal Res. 1999;26:169-73.
- [269]- **Lissoni P, Barni S, Brivio F, Rossini F, Fumagalli L, Ardizzioia A, Tancini G.** *A biological study on the efficacy of low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin in the treatment of cancer-related thrombocytopenia.* Oncology. 1995;52:360-2.
- [270]- **Lissoni P, Tancini G, Barni S, Paolorossi F, Rossini F, Maffe P, Di Bella L.** *The pineal hormone melatonin in hematology and its potential efficacy in the treatment of thrombocytopenia.* Recenti Prog Med. 1996;87:582-5.
- [271]- **Lissoni P, Bolis S, Brivio F, Fumagalli L.** *A phase II study of neuroimmunotherapy with subcutaneous low-dose IL-2 plus the pineal hormone melatonin in untreatable advanced hematologic malignancies.* Anticancer Res. 2000;20:2103-5.
- [272]- **Lissoni P, Barni S, Tancini G, Mainini E, Piglia F, Maestroni GJ, Lewinski A.** *Immunoendocrine therapy with low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin of locally advanced or metastatic endocrine tumors.* Oncology. 1995;52:163-6.
- [273]- **Lissoni P, Barni S, Cazzaniga M, Ardizzioia A, Rovelli F, Brivio F, Tancini G.** *Efficacy of the concomitant administration of the pineal hormone melatonin in cancer immunotherapy with low-dose IL-2 in patients with advanced solid tumors who had progressed on IL-2 alone.* Oncology. 1994;51:344-7.
- [274]- **Barni S, Lissoni P, Cazzaniga M, Ardizzioia A, Meregalli S, Fossati V, Fumagalli L, Brivio F, Tancini G.** *A randomized study of low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin versus supportive care alone in metastatic colorectal cancer patients progressing under 5-fluorouracil and folates.* Oncology. 1995;52:243-5.
- [275]- **Lissoni P, Meregalli S, Fossati V, Paolorossi F, Barni S, Tancini G, Frigerio F.** *A randomized study of immunotherapy with low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin vs chemotherapy with cisplatin and etoposide as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer.* Tumori. 1994;80:464-7.
- [276]- **Lissoni P, Barni S, Ardizzioia A, Paolorossi F, Crispino S, Tancini G, Tisi E, Archili C, De Toma D, Pipino G, et al.** *Randomized study with the pineal hormone melatonin versus supportive care alone in advanced nonsmall cell lung cancer resistant to a first-line chemotherapy containing cisplatin.* Oncology. 1992;49:336-9.
- [277]- **Lissoni P, Barni S, Ardizzioia A, Tancini G, Conti A, Maestroni G.** *A randomized study with the pineal hormone melatonin versus supportive care alone in patients with brain metastases due to solid neoplasms.* Cancer. 1994;73:699-701.

- [278]- **Yu CX, Zhu B, Xu SF, Cao XD, Wu GC.** *The analgesic effects of peripheral and central administration of melatonin in rats.* Eur J Pharmacol. 2000;403:49-53.
- [279]- **Pang CS, Tsang SF, Yang JC.** *Effects of melatonin, morphine and diazepam on formalin-induced nociception in mice.* Life Sci. 2001;68:943-51.
- [280]- **Nelson FA, Farr LA, Ebadi M.** *Salivary melatonin response to acute pain stimuli.* J Pineal Res. 2001;30:206-12.
- [281]- **Leone M, Lucini V, D'Amico D, Grazi L, Moschiano F, Fraschini F, Bussone G.** *Abnormal 24-hour urinary excretory pattern of 6-sulphatoxymelatonin in both phases of cluster headache.* Cephalalgia. 1998;18:664-7.
- [282]- **Peres MF, Rozen TD.** *Melatonin in the preventive treatment of chronic cluster headache.* Cephalalgia. 2001;21:993-5.
- [283]- **Wikner J, Hirsch U, Wetterberg L, Rojdmarm S.** *Fibromyalgia: a syndrome associated with decreased nocturnal melatonin secretion.* Clin Endocrinol (Oxf). 1998;49:179-83.
- [284]- **Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA, Lazaro MA, Rosemffet MG, Brusco LI, Scheines EJ, Cardinalli DP.** *The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study.* Clin Rheumatol. 2000;19:9-13.
- [285]- **Messner M, Huether G, Lorf T, Ramadori G, Schworer H.** *Presence of melatonin in the human hepatobiliary-gastrointestinal tract.* Life Sci. 2001;69:543-51.
- [286]- **Sjoblom M, Flemstrom G.** *Central nervous stimuli increase duodenal bicarbonate secretion by release of mucosal melatonin.* J Physiol Pharmacol. 2001;52:671-8.
- [287]- **Bubenik GA.** *The effect of serotonin, N-acetylserotonin, and melatonin on spontaneous contractions of isolated rat intestine.* J Pineal Res. 1986;3:41-54.
- [288]- **Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T, Dembinski A, Zembala M, Mytar B, Hahn EG.** *Gastroprotective activity of melatonin and its precursor, L-tryptophan, against stress-induced and ischaemia-induced lesions is mediated by scavenge of oxygen radicals.* Scand J Gastroenterol. 1997;32:433-8.
- [289]- **Cabeza J, Alarcon-de-la-Lastra C, Jimenez D, Martin MJ, Motilva V.** *Melatonin modulates the effects of gastric injury in rats: role of prostaglandins and nitric oxide.* Neurosignals. 2003;12:71-7.
- [290]- **Alarcón de la Lastra C, Motilva V, Martin MJ, Nieto A, Barranco MD, Cabeza J, Herrerías JM.** *Protective effect of melatonin on indomethacin-induced gastric injury in rats.* J Pineal Res. 1999;26:101-7.
- [291]- **Rapoport SI, Shatalova AM, Malinovskaia NK, Vettenberg L.** *Melatonin production in hypertensive patients.* Klin Med (Mosk). 2000;78:21-4.
- [292]- **Rommel T, Demisch L.** *Influence of chronic beta-adrenoreceptor blocker treatment on melatonin secretion and sleep quality in patients with essential hypertension.* J Neural Transm Gen Sect. 1994;95:39-48.
- [293]- **Lusardi P, Piazza E, Fogari R.** *Cardiovascular effects of melatonin in hypertensive patients well controlled by nifedipine: a 24-hour study.* Br J Clin Pharmacol. 2000;49:423-7.
- [294]- **Zaslavskaja RM, Komarov FI, Goncharov LF, Goncharova ZF, Makarova LA.** *Comparative study of the effectiveness of Cozaar monotherapy and Cozaar and melatonin combined therapy in aged patients with hypertension.* Klin Med (Mosk). 1998;76:49-51.

- [295]- **Zaslavskaja RM, Shakirova AN, Komarov FI, Teiblium MM, Akhmetov KZh.** *Effects of melatonin alone and in combination with acetfen on chronostructure of diurnal hemodynamic rhythms in patients with hypertension stage II.* Ter Arkh. 1999;71:21-4.
- [296]- **Zaslavskaja RM, Biiasilov NS, Akhmetov KZh, Teiblium MM.** *Capozide-50 alone and in combination with melatonin in therapy of hypertension.* Klin Med (Mosk). 2000;78:39-41.
- [297]- **Baydas G, Yilmaz O, Celik S, Yasar A, Gursu MF.** *Effects of certain micronutrients and melatonin on plasma lipid, lipid peroxidation, and homocysteine levels in rats.* Arch Med Res. 2002;33:515-9.
- [298]- **Nishida S, Segawa T, Murai I, Nakagawa S.** *Long-term melatonin administration reduces hyperinsulinemia and improves the altered fatty-acid compositions in type 2 diabetic rats via the restoration of Delta-5 desaturase activity.* J Pineal Res. 2002;32:26-33.
- [299]- **Montilla PL, Vargas JF, Tunez IF, Munoz de Agueda MC, Valdelvira ME, Cabrera ES.** *Oxidative stress in diabetic rats induced by streptozotocin: protective effects of melatonin.* J Pineal Res. 1998;25:94-100.
- [300]- **Vural H, Sabuncu T, Arslan SO, Aksoy N.** *Melatonin inhibits lipid peroxidation and stimulates the antioxidant status of diabetic rats.* J Pineal Res. 2001;31:193-8.
- [301]- **Liu RY, Zhou JN, van Heerikhuize J, Hofman MA, Swaab DF.** *Decreased melatonin levels in postmortem cerebrospinal fluid in relation to aging, Alzheimer's disease, and apolipoprotein E-epsilon4/4 genotype.* J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:323-7.
- [302]- **Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T.** *The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia.* Am J Psychiatry. 1982;139:1136-9.
- [303]- **Mishima K, Tozawa T, Satoh K, Matsumoto Y, Hishikawa Y, Okawa M.** *Melatonin secretion rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer's type with disturbed sleep-waking.* Biol Psychiatry. 1999;45:417-21.
- [304]- **Luboshitzky R, Shen-Orr Z, Tzischichinsky O, Maldonado M, Herer P, Lavie P.** *Actigraphic sleep-wake patterns and urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion in patients with Alzheimer's disease.* Chronobiol Int. 2001;18:513-24.
- [305]- **Kumar AM, Tims F, Cruess DG, Mintzer MJ, Ironson G, Loewenstein D, Cattan R, Fernandez JB, Eisdorfer C, Kumar M.** *Music therapy increases serum melatonin levels in patients with Alzheimer's disease.* Altern Ther Health Med. 1999 ;5:49-57.
- [306]- **Pappolla M, Bozner P, Soto C, Shao H, Robakis NK, Zagorski M, Frangione B, Ghiso J.** *Inhibition of Alzheimer beta-fibrillogenesis by melatonin.* J Biol Chem. 1998;273:7185-8.
- [307]- **Cardinali DP, Brusco LI, Márquez M, Cutrera RA, Esquifino AI.** *Melatonin effect in normal and pathological aging.* Pineal and its hormone Symp. 1998.
- [308]- **Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR.** *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.* J Psychiatr Res. 1975;12:189-98.
- [309]- **Asayama K, Yamadera H, Ito T, Suzuki H, Kudo Y, Endo S.** *Double blind study of melatonin effects on the sleep-wake rhythm, cognitive and non-cognitive functions in Alzheimer type dementia.* J Nippon Med Sch. 2003;7:334-41.
- [310]- **Shigeta H, Yasui A, Nimura Y, Machida N, Kageyama M, Miura M, Menjo M, Ikeda K.** *Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients.* Am J Surg. 2001;182:449-54.

- [311]- **Balan S, Leibovitz A, Zila SO, Ruth M, Chana W, Yassica B, Rahel B, Richard G, Neumann E, Blagman B, Habot B.** *The relation between the clinical subtypes of delirium and the urinary level of 6-SMT.* J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2003;15:363-6.
- [312]- **Hanania M, Kitain E.** *Melatonin for treatment and prevention of postoperative delirium.* Anesth Analg. 2002;94:338-9.
- [313]- **Mukai M, Uchimura N, Hirano T, Ohshima H, Ohshima M, Nakamura J.** *Circadian rhythms of hormone concentrations in alcohol withdrawal.* Psychiatry Clin Neurosci. 1998;52:238-40.
- [314]- **Laudon M, Gilad E, Matzkin H, Braf Z, Zisapel N.** *Putative melatonin receptors in benign human prostate tissue.* J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:1336-42.
- [315]- **Rimler A, Matzkin H, Zisapel N.** *Cross talk between melatonin and TGFbeta1 in human benign prostate epithelial cells.* Prostate. 1999;40:211-7.
- [316]- **Drake MJ, Mills IW, Noble JG.** *Melatonin pharmacotherapy for nocturia in men with benign prostatic enlargement.* J Urol. 2004;171:1199-202.
- [317]- **Martíns Da Silva A, Binnie CD, Meinardi H.** *Bio-rhythm and epilepsy.* Raven Press, 1985; 238.
- [318]- **Ehlers CL, Killam EK.** *The effects of constant light on EEG and seizure activity in the epileptic baboon.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1982;54:187-93.
- [319]- **Aziz H, Francis P, Ali SM, Hasan Z.** *Epilepsy and photosensitivity.* J Pak Med Assoc. 1989;39:212-4.
- [320]- **Trenite DG, Binnie CD, Oosting J, Van Emde Boas W.** *Seasonal variations in the incidence of photoparoxysmal response.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1989;52:547-8.
- [321]- **Reiter RJ, Morgan WW.** *Attempts to characterize the convulsive response of parathyroidectomized rats to pineal gland removal.* Physiol Behav. 1972;9:203-8.
- [322]- **Fariello RG, Bubenik GA, Brown GM, Grota LJ.** *Epileptogenic action of intraventricularly injected antimelatonin antibody.* Neurology. 1977;27:567-70.
- [323]- **Anton-Tay F.** *Melatonin: effects on brain function.* Adv Biochem Psychopharmacol. 1974;11:315-24.
- [324]- **Molina Carballo A, Muñoz-Hoyos A, Rodríguez-Cabezas T, Acuña-Castroviejo D.** *Day-night variations in melatonin secretion by the pineal gland during febrile and epileptic convulsions in children.* Psychiatry Res. 1994;52:273-83.
- [325]- **Fauteck J, Schmidt H, Lerchl A, Kurlmann G, Wittkowski W.** *Melatonin in epilepsy: first results of replacement therapy and first clinical results.* Biol Signals Recept. 1999;8:105-10.
- [326]- **Peled N, Shorer Z, Peled E, Pillar G.** *Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders.* Epilepsia. 2001;42:1208-10.
- [327]- **Staley KJ, Soldo BL, Proctor WR.** *Ionic mechanisms of neuronal excitation by inhibitory GABA receptors.* Science. 1995;269:977-81.
- [328]- **Beck-Friis J, Ljunggren JG, Thoren M, von Rosen D, Kjellman BF, Wetterberg L.** *Melatonin, cortisol and ACTH in patients with major depressive disorder and healthy humans with special reference to the outcome of the dexamethasone suppression test.* Psychoneuroendocrinology. 1985;10:173-86.

- [329]- **Thompson C, Childs PA, Martin NJ, Rodin I, Smythe PJ.** *Effects of morning phototherapy on circadian markers in seasonal affective disorder.* Br J Psychiatry. 1997;170:431-6.
- [330]- **Rubin RT, Heist EK, McGeoy SS, Hanada K, Lesser IM.** *Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. XI. Serum melatonin measures in patients and matched control subjects.* Arch Gen Psychiatry. 1992;49:558-67.
- [331]- **Jimerson DC, Lynch HJ, Post RM, Wurtman RJ, Bunney WE Jr.** *Urinary melatonin rhythms during sleep deprivation in depressed patients and normals.* Life Sci. 1977;20:1501-8.
- [332]- **Brown GM.** *Day-night rhythm disturbance, pineal function and human disease.* Horm Res. 1992;37 Suppl 3:105-11.
- [333]- **Parry BL.** *Psychobiology of premenstrual dysphoric disorder.* Semin Reprod Endocrinol. 1997;15:55-68.
- [334]- **Danilenko KV, Putilov AA, Russkikh GS, Duffy LK, Ebbesson SO.** *Diurnal and seasonal variations of melatonin and serotonin in women with seasonal affective disorder.* Arctic Med Res. 1994;53:137-45.
- [335]- **Leibenluft E, Fiero PL, Rubinow DR.** *Effects of the menstrual cycle on dependent variables in mood disorder research.* Arch Gen Psychiatry. 1994;51:761-81.
- [336]- **Kennedy SH, Brown GM.** *Effect of chronic antidepressant treatment with adiazolam and desipramine on melatonin output.* Psychiatry Res. 1992;43:177-85.
- [337]- **Beck-Friis J, Kjellman BF, Aperia B, Uden F, von Rosen D, Ljunggren JG, Wetterberg L.** *Serum melatonin in relation to clinical variables in patients with major depressive disorder and a hypothesis of a low melatonin syndrome.* Acta Psychiatr Scand. 1985;71:319-30.
- [338]- **Wetterberg L, Beck-Friis J, Kjellman BF, Ljunggren JG.** *Circadian rhythms in melatonin and cortisol secretion in depression.* Adv Biochem Psychopharmacol. 1984;39:197-205.
- [339]- **Wetterberg L, Aperia B, Beck-Friis J, Kjellman BF, Ljunggren JG, Petterson U, Sjolin A, Tham A.** *Pineal-Hypothalamic-pituitary function in patients with depressive illness.* Pergamon Press, Oxford, 1981; 397-403.
- [340]- **Claustrat B, Chazot G, Brun J, Jordan D, Sassolas G.** *A chronobiological study of melatonin and cortisol secretion in depressed subjects: plasma melatonin, a biochemical marker in major depression.* Biol Psychiatry. 1984;19:1215-28.
- [341]- **Lewy AJ, Wehr TA, Gold PW, Goodwin FK.** *Plasma melatonin in maniac-depressive illness.* Pergamon Press, Oxford, 1979; 1173-1175.
- [342]- **Lewy AJ, Kerhn HA.** *Human melatonin secretion: a marker for the circadian system and the effects of light.* William & Wilkins, 1984; 215-26.
- [343]- **Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Rosenthal NE.** *Manic-depressive patients may be supersensitive to light.* Lancet. 1981;1:383-4.
- [344]- **Lewy AJ.** *Effects of light on human melatonin production and the human circadian system.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1983;7:551-6.
- [345]- **Kripke DF, Risch SC, Janowsky D.** *Bright white light alleviates depression.* Psychiatry Res. 1983;10:105-12.

- [346]- **Kripke DF.** *Light treatment for nonseasonal depression: speed, efficacy, and combined treatment.* J Affect Disord. 1998;49:109-17.
- [347]- **Dollins AB, Lynch HJ, Wurtman RJ, Deng MH, Kischka KU, Gleason RE, Lieberman HR.** *Effect of pharmacological daytime doses of melatonin on human mood and performance.* Psychopharmacology (Berl). 1993;112:490-6.
- [348]- **Seabra ML, Bignotto M, Pinto LR Jr, Tufik S.** *Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment.* J Pineal Res. 2000;29:193-200.
- [349]- **Jahnke G, Marr M, Myers C, Wilson R, Travlos G, Price C.** *Maternal and developmental toxicity evaluation of melatonin administered orally to pregnant Sprague-Dawley rats.* Toxicol Sci. 1999;50:271-9.
- [350]- **Cardinali DP, Garcia AP, Cano P, Esquifino AI.** *Melatonin role in experimental arthritis.* Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord. 2004 ;4:1-10.
- [351]- **Calvo JR, Guerrero JM, Osuna C, Molinero P, Carrillo-Vico A.** *Melatonin triggers Crohn's disease symptoms.* J Pineal Res. 2002;32:277-8.
- [352]- **World Health Organization.** *World Atlas of Ageing.* Kobe, Japan: World Health Organization, Centre for Health Development, 1998.
- [353]- **Jorm AF.** *Cross-national comparisons of the occurrence of Alzheimer's and vascular dementias.* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1991;240:218-22.
- [354]- **Malmgren R.** *Epidemiology of ageing.* In: Coffey CE, Cummings JL (eds) Text-book of Geriatric Neuropsychiatry. Washington, DC:American Psychiatry Press. 2000;17-33;.
- [355]- **Fries JF.** *Ageing, natural death and the compression of morbidity.* Bull World Health Organ. 2002;80:245-50.
- [356]- **Salgado A, Guillén F, Ruiperez I.** *Manual de Geriatria 3ªed.* Barcelona: Masson, 2002.
- [357]- **Fried LP, Storer DJ, King DE, Lodder F.** *Diagnosis of illness presentation in the elderly.* J Am Geriatr Soc. 1991;39:117-23.
- [358]- **Horan MA.** *Presentation of disease in old age.* En: Brocklehurst et al (eds). Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. 4ªed. Livingstone Edinburg, 1992;11:145-49.
- [359]- **Rubenstein L.** *The clinical effectiveness of multidimensional geriatric assessment.* J Am Geriatr Soc. 1983;31:758-62.
- [360]- **Denham MJ, Millard PH.** *The role of the physician in Geriatric Medicine in the Ageing Society.* Age Ageing. 1994;23 Suppl 3:7-8.
- [361]- **Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB.** *Essentials of clinical geriatrics, 3ªed.* New York:Mc Graw-Hill,1994.
- [362]- **Vita AJ, Terry RB, Hubert HB, Fries JF.** *Ageing, health, risk and cumulative disability.* N Engl J Med. 1998;338:1035-41.
- [363]- **De la Revilla Ahumada L, et al.** *Validación de una escala de apoyo social.* Atención Primaria. 1991;8:688-92.
- [364]- **Esquius M, Schwartz S, Lopez Hellin J, Andreu AL, Garcia E.** *Anthropometric reference parameters for the aged population.* Med Clin (Barc). 1993;100:692-8.

- [365]- **Lobo A.** *Revalidación y normalización del Mini-examen Cognoscitivo en la población general geriátrica.* Med Clin. 1999;112:767-74.
- [366]- **Yesavage JA.** *Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report.* J Psychiatric Res. 1983;17:37-49.
- [367]- **Goldberg D, Bridges K, Duncan-Innes P, Grayson D.** *Detecting anxiety and depression in general medical settings.* Br Med J 1988;97:897-9. Versión española GZEMPP, 1993.
- [368]- **Mahoney FI, Barthel DW.** *Functional evaluation: the Barthel index.* Md Stata med J 1965;14:61-5.
- [369]- **Lawton MP, Brody EM.** *Assessment of older people: self maintaining and instrumental activities of daily living.* Gerontologist 1996;9:179-86.
- [370]- **Nutritional Screening Initiative.** Adaptado por Geriatrics de Implementing nutrition screening and intervention strategies, Washington, DC, Nutrition Screening Initiative, 1993:89.
- [371]- **Feder G, Cryer C, Donovan S, Carter Y.** *Guidelines for the prevention of falls in people over 65. The Guidelines' Development Group.* Br Med J. 2000;321:1007-11.
- [372]- **Wurtman RJ, Zhdanova I.** *Improvement of sleep quality by melatonin.* Lancet. 1995;346:1491.
- [373]- **Middleton BA, Stone BM, Arendt J.** *Melatonin and fragmented sleep patterns.* Lancet. 1996;348:551-2.
- [374]- **Leibenluft E, Feldman-Naim S, Turner EH, Wehr TA, Rosenthal NE.** *Effects of exogenous melatonin administration and withdrawal in five patients with rapid-cycling bipolar disorder.* J Clin Psychiatry. 1997;58:383-8.
- [375]- **Cardinali DP, Gvozdovich E, Kaplan MR, Fainstein I, Shifis HA, Perez Lloret S, Albornoz L, Negri A.** *A double blind-placebo controlled study on melatonin efficacy to reduce anxiolytic benzodiazepine use in the elderly.* Neuroendocrinol Lett. 2002;23:55-60.
- [376]- **Baskett JJ, Broad JB, Wood PC, Duncan JR, Pledger MJ, English J, Arendt J.** *Does melatonin improve sleep in older people? A randomised crossover trial.* Age Ageing. 2003;32:164-70.
- [377]- **Ferini-Strambi L, Zucconi M, Biella G, Stankov B, Fraschini F, Oldani A, Smirne S.** *Effect of melatonin on sleep microstructure: preliminary results in healthy subjects.* Sleep. 1993;16:744-7.
- [378]- **Hodges D, Wurtman RJ, Richard J.** *Right range of melatonin aids elderly's sleep.* Medical Post Toronto. 2000; 36:24-6.
- [379]- **Beekman A, Bremmer M, Deeg D.** *Anxiety disorders in later life:a report from the longitudinal aging study Amsterdam.* Int J Geriatr Psychiatry. 1998;13:717-26.
- [380]- **Dupont RL, Rice DP, Straski S.** Trabajo presentado en la Asociación Americana de Trastornos de Ansiedad. 1992.
- [381]- **Shamoian CA.** *What is anxiety in the elderly?.* Anxiety in the elderly. New York, 1991; 3-16.
- [382]- **Lobo A, Saz P, Marcos G, Dia JL, De-la-Camara C.** *The prevalence of dementia and depression in the elderly community in a southern European population. The Zaragoza study.* Arch Gen Psychiatry. 1995;52:497-506.
- [383]- **Lewy AJ, Bauer VK, Cutler NL, Sack RL.** *Melatonin treatment of winter depression: a pilot study.* Psychiatry Res. 1998;77:57-61.

- [384].- **Dolberg OT, Hirschmann S, Grunhaus L.** *Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder.* Am J Psychiatry. 1998;155:1119-21.
- [385].- **Dalton EJ, Rotondi D, Levitan RD, Kennedy SH, Brown GM.** *Use of slow-release melatonin in treatment-resistant depression.* J Psychiatry Neurosci. 2000;25:48-52.
- [386].- **Rabe-Jablonska J, Szymanska A.** *Diurnal profile of melatonin secretion in the acute phase of major depression and in remission.* Med Sci Monit. 2001;7:946-52.
- [387].- **Pacchierotti C, Iapichino S, Bossini L, Pieraccini F, Castrogiovanni P.** *Melatonin in psychiatric disorders: a review on the melatonin involvement in psychiatry.* Front Neuroendocrinol. 2001;22:18-32.
- [388].- **Crasson M, Kjiri S, Colin A, Kjiri K, L'Hermite-Baleriaux M, Anseau M, Legros JJ.** *Serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin in major depression.* Psychoneuroendocrinology. 2004;29:1-12.
- [389].- **Acil M, Basgul E, Celiker V, Karagoz AH, Demir B, Aypar U.** *Perioperative effects of melatonin and midazolam premedication on sedation, orientation, anxiety scores and psychomotor performance.* Eur J Anaesthesiol. 2004;21:553-7.
- [390].- **Rogers NL, Kennaway DJ, Dawson D.** *Neurobehavioural performance effects of daytime melatonin and temazepam administration.* J Sleep Res. 2003;12:207-12.
- [391].- **Aoyama H, Mori N, Mori W.** *Effects of melatonin on genetic hypercholesterolemia in rats.* Atherosclerosis. 1988;69:269-72.
- [392].- **Mori N, Aoyama H, Murase T, Mori W.** *Anti-hypercholesterolemic effect of melatonin in rats.* Acta Pathol Jpn. 1989;39:613-8.
- [393].- **Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Shinohara K, Watanabe K, Fukaya T.** *Melatonin protects against oxidized low-density lipoprotein-induced inhibition of nitric oxide production in human umbilical artery.* J Pineal Res. 2001;31:281-8.
- [394].- **Pawlikowski M, Kolomecka M, Wojtczak A, Karasek M.** *Effects of six months melatonin treatment on sleep quality and serum concentrations of estradiol, cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and somatomedin C in elderly women.* Neuroendocrinol Lett. 2002;23 Suppl 1:17-9.
- [395].- **Rindone JP, Achacoso R.** *Effect of melatonin on serum lipids in patients with hypercholesterolemia: a pilot study.* Am J Ther. 1997;4:409-11.
- [396].- **Pierpaoli W, Yi C.** *The involvement of pineal gland and melatonin in immunity and aging. I. Thymus-mediated, immunoreconstituting and antiviral activity of thyrotropin-releasing hormone.* J Neuroimmunol. 1990;27:99-109.
- [397].- **Siegrist C, Benedetti C, Orlando A, Beltran JM, Tuchscher L, Nosedà CM, Brusco LI, Cardinali DP.** *Lack of changes in serum prolactin, FSH, TSH, and estradiol after melatonin treatment in doses that improve sleep and reduce benzodiazepine consumption in sleep-disturbed, middle-aged, and elderly patients.* J Pineal Res. 2001;30:34-42.
- [398].- **Cagnacci A, Soldani R, Yen SS.** *Melatonin enhances cortisol levels in aged but not young women.* Eur J Endocrinol. 1995;133:691-5.
- [399].- **Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB.** *Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study.* J Urol. 1994;151:54-61.

- [400]- **Bortz WM, Wallace DH, Wiley D.** *Sexual function in 1,202 aging males: differentiating aspects.* Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1999;54:237-41.
- [401]- **Helgason AR, Adolfsson J, Dickman P, Arver S, Fredrikson M, Gothberg M, Steineck G.** *Sexual desire, erection, orgasm and ejaculatory functions and their importance to elderly Swedish men: a population-based study.* Age Ageing. 1996;25:285-91.
- [402]- **Comfort A, Dial LK.** *Sexuality and aging. An overview.* Clin Geriatr Med. 1991;7:1-7.
- [403]- **Kligman EW.** *Office evaluation of sexual function and complaints.* Clin Geriatr Med. 1991;7:15-39.
- [404]- **Molina-Carballo A, Molina-Font JA, Fernández-García JM, Acuña-Castro D.** *Melatonina. Realidad Actual y posibilidades futuras en pediatría.* Ed. A Muñoz Hoyos. 2002.

Anexo: Cuadernillo de Toma de Datos

10. ANEXO: CUADERNILLO DE TOMA DE DATOS

NOMBRE:		Fecha de evaluación:	Hoja de
APELLIDOS:			
EDAD:	SEXO:	Persona que realiza la evaluación:	
OTROS DATOS:			

FICHAS DE LOS PACIENTES

1. DATOS DE FILIACIÓN

Nombre: _____

Apellidos: _____

D.N.I.: _____ Edad: _____ Sexo: H M

Domicilio: _____

Población: _____ Teléfono: _____

Provincia: _____ Código Postal: _____

2. ANTECEDENTES PERSONALES

- _____ Tiempo de Evolución: _____

NOMBRE:		Fecha de evaluación:	Hoja de
APELLIDOS:			
EDAD:	SEXO:	Persona que realiza la evaluación:	
OTROS DATOS:			

3. ANTECEDENTES FAMILIARES

- _____

- _____

- _____

- _____

4. MEDICACIÓN ACTUAL

NOMBRE:		Fecha de evaluación:	Hoja de
APELLIDOS:			
EDAD:	SEXO:	Persona que realiza la evaluación:	
OTROS DATOS:			

5. SÍNDROMES GERIÁTRICOS

- Caidas** () SI () NO Frecuencia: _____ veces / mes
- Inmovilismo** () SI () NO Tiempo Evolución: _____
- Incontinencia Urinaria** () SI () NO Tipo: _____ Evolución: _____
- C. Conf. Agudo** () SI () NO Causa: _____
- Deterioro Cognitivo** () SI () NO Intensidad: _____
- Insomnio** () SI () NO Evolución: _____ Medicación: _____
- Estreñimiento** () SI () NO Evolución: _____ Medicación: _____
- Depresión** () SI () NO Evolución: _____ Medicación: _____
- Malnutrición** () SI () NO Intensidad: _____
- Deshidratación** () SI () NO Intensidad: _____
- UPP** () SI () NO Intensidad: _____

NOMBRE:		Fecha de evaluación:	Hoja de
APELLIDOS:			
EDAD:	SEXO:	Persona que realiza la evaluación:	
OTROS DATOS:			

6. HISTORIA POR ÓRGANOS Y APARATOS

- Respiratorio:**
 Tos: _____ Disnea: _____ Expectoración: _____

- Circulatorio:**
 Dolor: _____ Palpitación: _____

- Genito-Urinario:**
 Incontinencia: _____ Nicturia: _____
 Alt. Frecuencia miccional: _____ Sd. Miccional: _____

- Locomotor:**
 Rigidez: _____ Dolor: _____
 ↓ Amplitud: _____ Inflamación articular: _____

- Nervioso:**
 ↓ Memoria: _____ ↓ Fuerza: _____
 Cefalea: _____ Alt. Visuales: _____

- Endocrino:**

NOMBRE:		Fecha de evaluación:	Hoja de
APELLIDOS:			
EDAD:	SEXO:	Persona que realiza la evaluación:	
OTROS DATOS:			

- Termo-Regulador:** _____

- Piel:** _____

- Enf. Infecciosas:** _____

- Enf. Hematológica:** _____

- Alergias:** _____

- Cirugía Previa:** _____

- Consumo Alcohol:** _____

- Tabaquismo:** _____

- Otros datos de Interés:** _____

NOMBRE:		Fecha de evaluación:	Hoja de
APELLIDOS:			
EDAD:	SEXO:	Persona que realiza la evaluación:	
OTROS DATOS:			

7. EXPLORACIÓN GENERAL

- Sensorio:** _____
- Estado General:** _____
- Pulmón:** _____
- Corazón:** _____
 Rítmico: _____ **Frecuencia:** _____
 Soplos: _____ **T. A.:** _____
- Abdomen:** _____
 Hepatomegalia: _____
 Circulación Colateral: _____
 Laparotomía: _____
- Miembros Inferiores:** _____
 Edemas: _____ **Pulsos Periféricos:** _____ **Simétricos:** _____
- Adenopatías:** _____
- Pares Craneales:** _____
- Fuerza Miembros:** _____
- Sensibilidad Superficial:** _____
- Sensibilidad propioceptiva:** _____

NOMBRE:		Fecha de evaluación:	Hoja de
APELLIDOS:			
EDAD:	SEXO:	Persona que realiza la evaluación:	
OTROS DATOS:			

- Temblores:** () SI () NO Tipo: _____
- Reflejos:** _____
- Patelar:** _____ **Bicipital:** _____ **Tricipital:** _____
Palmomentonianos: _____ **Hociqueo:** _____ **Glabelar:** _____
- Cabeza:** _____
- Arterias Temporales:** _____ **Leucoplasia:** _____ **Prót. dentaria:** _____
- Cuello:** _____
- Movilidad:** _____ **Columna:** _____ **Cervical:** _____

8. VALORACIÓN NUTRICIONAL

Talla: _____ cm **Peso:** _____ Kg **IMC:** _____ Kg / cm²

Perímetro Braquial: _____ cm **PTP:** _____ mm

Circunf. Muscular Media del Brazo: $CMMB = PB - (PTP \cdot 0,314) =$ _____ cm

9. PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS

NOMBRE:		Fecha de 1ª evaluación:		Hoja de	
APELLIDOS:					
EDAD:	SEXO:	Persona que realiza la evaluación:			
OTROS DATOS:					

PARÁMETRO	NORMALES			1º CONTROL			2º CONTROL			3º CONTROL		
	HOMBRE	MUJER	Unidades	Día	/	/	Día	/	/	Día	/	/
Hematíes	4,7 – 6,1	4,2 – 5,4	$\cdot 10^3 / \mu\text{L}$									
Hemoglobina	14 – 18	12 – 16	g / dL									
Hematocrito	42 – 54	37 – 47	%									
VCM	80 – 99		fL									
HCM	27 - 31		pg									
CHCM	32 – 36		%									
ADE	11 – 17		%									
Leucocitos	4,8 – 10,8		$\cdot 10^3 / \mu\text{L}$									
Neutrófilos	1,8 – 7,7		$\cdot 10^3 / \mu\text{L}$									
Linfocitos	1,0 – 4,8		$\cdot 10^3 / \mu\text{L}$									
Monocitos	0,0 – 0,8		$\cdot 10^3 / \mu\text{L}$									
Eosinófilos	0,0 – 0,4		$\cdot 10^3 / \mu\text{L}$									
Basófilos	0,0 – 0,2		$\cdot 10^3 / \mu\text{L}$									
Plaquetas	125 – 400		$\cdot 10^3 / \mu\text{L}$									
VPM	9,0 – 13,0		fL									
T. Protombina	13,1 ± 2		s									
TPT	18 – 25		s									
VSG	5 – 15	7 – 20	mm / h									

10. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

NOMBRE:		Fecha de 1ª evaluación:	Hoja de
APELLIDOS:			
EDAD:	SEXO:	Persona que realiza la evaluación:	
OTROS DATOS:			

PARÁMETRO	NORMALES			1º CONTROL			2º CONTROL			3º CONTROL		
	HOMBRE	MUJER	Unidades	Día	/	/	Día	/	/	Día	/	/
Urea	10,0 – 50,0		mg / dL									
Proteínas T.	6,0 – 8,0		g / dL									
Amilasa	0 – 220		U / L									
Bilirrubina T.	0,0 – 1,0		mg / dL									
Creatinina	0,5 – 1,2		mg / dL									
A. Úrico	2,4 – 7,0		mg / dL									
AST	0 – 12		U / L									
ALT	0 – 12		U / L									
γ - GT	0 – 28		U / L									
F. Alcalina	0 – 48		U / L									
LDH	100 – 240		U / L									
Colinesterasa	4000 – 12900		U / L									
CPK	0 – 80		U / L									
Fósforo	2,5 – 4,5		mg / dL									
Calcio	8,5 – 10,5		mg / dL									
Sodio	135 – 145		mmol / L									
Potasio	3,5 – 5		mmol / L									
Glucosa	70 – 110		mg / dL									
H. Glicosilada	4,5 – 7,5		%									

11. PARÁMETROS LÍPIDOS

NOMBRE:		Fecha de 1ª evaluación:	Hoja de
APELLIDOS:			
EDAD:	SEXO:	Persona que realiza la evaluación:	
OTROS DATOS:			

PARÁMETRO	NORMALES			1º CONTROL			2º CONTROL			3º CONTROL		
	HOMBRE	MUJER	Unidades	Día	/	/	Día	/	/	Día	/	/
Colesterol	< 220		mg / dL									
Triglicéridos	75 – 170		mg / dL									
HDL	> 35		mg / dL									
LDL	< 150		mg / dL									
VLDL	< 60		mg / dL									
CT / HDL	< 5											

12. PARÁMETROS DE HORMONAS

NOMBRE:		Fecha de 1ª evaluación:	Hoja de
APELLIDOS:			
EDAD:	SEXO:	Persona que realiza la evaluación:	
OTROS DATOS:			

PARÁMETRO	NORMALES			1º CONTROL			2º CONTROL			3º CONTROL		
	HOMBRE	MUJER	Unidades	Día	/	/	Día	/	/	Día	/	/
TSH	0,20 – 5,00		µUI / mL									
FT4	0,75 – 1,85		ng / dL									
TT3	0,75 / 1,85		ng / mL									
Cortisol	50 – 250		ng / mL									
PTH	12 - 72		pg / mL									
Prolactina	80 – 540	130 – 700	mUI / L									
Testosterona	2,6 – 11,0	0,3 – 1,4	ng / mL									
DHEA-s	120 – 640	45 - 380	µg / dL									
FSH	1 - 8	—	mUI / mL									
LH	2 – 12	—	mUI / mL									
Estradiol	0 – 56	—	pg / mL									
Progesterona	0,5 – 3	—	ng / mL									

13. PARÁMETROS DE IG, C3 Y C4

NOMBRE:		Fecha de 1ª evaluación:	Hoja de
APELLIDOS:			
EDAD:	SEXO:	Persona que realiza la evaluación:	
OTROS DATOS:			

PARÁMETRO	NORMALES		Unidades	1º CONTROL			2º CONTROL			3º CONTROL		
	HOMBRE	MUJER		Día	/	/	Día	/	/	Día	/	/
Ig A	90 – 450		mg / dL									
Ig G	800 – 1800		mg / dL									
Ig M	60 – 250		mg / dL									
Ig E	0 – 100		UI / mL									
C3	55 – 120		mg / dL									
C4	20 - 50		mg / dL									

14. PARÁMETROS DE SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS

NOMBRE:		Fecha de 1ª evaluación:	Hoja de
APELLIDOS:			
EDAD:	SEXO:	Persona que realiza la evaluación:	
OTROS DATOS:			

PARÁMETRO	NORMALES		Unidades	1º CONTROL			2º CONTROL			3º CONTROL		
	HOMBRE	MUJER		Día	/	/	Día	/	/	Día	/	/
CD 3	60 – 85		%									
CD 19	7 – 23		%									
CD 4	29 – 59		%									
CD 8	19 – 48		%									
CD 4 / CD 8	0,6 – 2,8											
NK total	6 – 29		%									

CUESTIONARIO PARA LA EVALUACIÓN DEL RITMO SUEÑO - VIGILIA [Northside Hospital Sleep Medicine Institute]

NOMBRE:		Fecha de evaluación:	Hoja de
APELLIDOS:		Persona que realiza la evaluación:	
EDAD:	SEXO:		
OTROS DATOS:			

CUESTIONARIO

1. TEST	Si / No
1. ¿ Le han dicho alguna vez que ronca? 0
2. ¿ Le han dicho alguna vez que deja de respirar a veces mientras duerme? 0
3. ¿ Tiene la tensión alta? 0
4. ¿ Sus amigos y familiares le encuentran a menudo irritable? 0
5. ¿ Desearía tener más energía? 0
6. ¿ Tiene dolores de cabeza matinales? 0
7. ¿ A menudo se despierta con sensación de falta de aire? 0
8. ¿ Tiene sobrepeso? 0
9. ¿ Tiene dificultad para mantenerse despierto durante el día? 0
10. ¿ A menudo se despierta con la boca seca? 0
11. ¿ Tiene dificultad para quedarse dormido? 0
12. ¿ Le impiden conciliar el sueño problemas o preocupaciones? 0
13. ¿ Tiene problemas de sueño varias veces a la semana? 0
14. ¿ A menudo se despierta y tiene dificultades para volver a conciliar el sueño? 0
15. ¿ Tiene usted preocupaciones y dificultades para relajarse? 0
16. ¿ Se despierta por la mañana más temprano de lo que desearía? 0
17. ¿ Está despierto durante media hora o más antes de quedarse dormido? 0
18. ¿ A menudo se siente triste porque no puede dormir? 0
19. ¿ Tiene problemas de concentración? 0
20. ¿ Cuando se enfada siente debilidad muscular? 0
21. ¿ Se ha quedado dormido alguna vez mientras conducía? 0
22. ¿ Se siente a menudo confundido, distraído? 0
23. ¿ Ha sufrido alguna vez alucinaciones en el momento de dormirse o despertarse? 0
24. ¿ Se ha quedado dormido alguna vez en el cine, o en alguna reunión? 0
25. ¿ A menudo sueña durante la siesta? 0

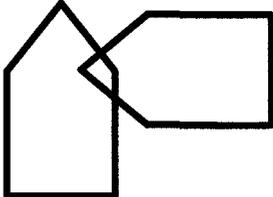
NOMBRE:		Fecha de evaluación:	Hoja de
APELLIDOS:			
EDAD:	SEXO:	Persona que realiza la evaluación:	
OTROS DATOS:			

CUESTIONARIO

	Si / No
26. ¿ Tiene "ataques de sueño" durante el día?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
27. ¿ Sufre la sensación de sentirse paralizado durante el sueño?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
28. ¿ Se despierta por la noche con problemas de acidez?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
29. ¿ Se despierta por la noche tosiendo?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
30. ¿ Tiene dolores frecuentes de garganta?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
31. ¿ Tiene dolores torácicos durante la noche?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
32. ¿ Se despierta a menudo sobresaltado durante la noche?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
33. ¿ Le han dicho que algunas partes de su cuerpo se agitan durante el sueño?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
34. ¿ Le han dicho si da patadas durante el sueño?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
35. ¿ Mientras se queda dormido necesita mover las piernas?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
36. ¿ Sufre calambres musculares durante la noche?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
37. ¿ No puede dejar de mover las piernas si quiere sentirse a gusto?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
38. ¿ Aunque duerma durante la noche tiene sueño durante el día?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

2. RESULTADO. SUMA TOTAL DE PUNTOS.	PUNTOS
	TOTAL <input type="checkbox"/>

3. OBSERVACIONES

MINI-EXAMEN COGNOSCITIVO (MEC) DE LOBO		
NOMBRE:	Fecha de evaluación:	Hoja de
APELLIDOS:	Persona que realiza la evaluación:	
EDAD:	SEXO:	
OCUPACIÓN:		
CUESTIONARIO		
1. ORIENTACIÓN	PUNTOS	
Dígame el día Fecha _____ Mes _____ Estación _____ Año _____	5	<input type="checkbox"/>
Dígame el Hospital (o el lugar) _____ Planta _____		
Ciudad _____ Provincia _____ Nación _____	5	<input type="checkbox"/>
2. FIJACIÓN		
Repita estas tres palabras: peseta, caballo, manzana (Repetir hasta que las aprenda)	3	<input type="checkbox"/>
3. CONCENTRACIÓN Y CÁLCULO		
Si tiene 30 ptas y me va dando de 3 en 3, ¿Cuántas le van quedando?	5	<input type="checkbox"/>
Repita estos números: 5-9-2 (Hasta que los aprenda)		
Ahora dígame los hacia atrás	3	<input type="checkbox"/>
4. MEMORIA		
¿Recuerda las tres palabras que le he dicho antes?	3	<input type="checkbox"/>
5. LENGUAJE Y CONSTRUCCIÓN		
Mostrar un bolígrafo "Qué es esto?". Repetirlo con el reloj.	2	<input type="checkbox"/>
"Repita esta frase: en un trigal había cinco perros"	1	<input type="checkbox"/>
"Una manzana y una pera son frutas, ¿verdad?, ¿Qué son el rojo y el verde?, ¿qué son un perro y un gato?"	2	<input type="checkbox"/>
"Coja este papel con la mano derecha, dóblelo y póngalo encima de la mesa"	3	<input type="checkbox"/>
"Lea esto y haga lo que dice" CIERRE LOS OJOS	1	<input type="checkbox"/>
"Escriba una frase"	1	<input type="checkbox"/>
"Copie este dibujo	1	<input type="checkbox"/>
		
6. RESULTADO. SUMA TOTAL DE PUNTOS.	PUNTOS	
	TOTAL	<input type="checkbox"/>

ÍNDICE PARA LAS ACTIVIDADES INSTRUMENTALES DE LA VIDA DIARIA (PHILADELPHIA GERIATRIC CENTER, LAWTON Y BRODY)			
NOMBRE:		Fecha de evaluación:	Hoja de
APELLIDOS:			
EDAD:	SEXO:	Persona que realiza la evaluación:	
OCUPACIÓN:			
CUESTIONARIO			
A. CAPACIDAD PARA USAR EL TELÉFONO.			PUNTOS
1. Utiliza el teléfono a iniciativa propia, busca y marca los números, etc.			1 <input type="checkbox"/>
2. Marca unos cuantos números bien conocidos.			1 <input type="checkbox"/>
3. Contesta el teléfono, pero no marca.			1 <input type="checkbox"/>
4. No usa el teléfono en absoluto.			0 <input type="checkbox"/>
B. IR DE COMPRAS			
1. Realiza todas las compras necesarias con independencia.			1 <input type="checkbox"/>
2. Compra con independencia pequeñas cosas.			0 <input type="checkbox"/>
3. Necesita compañía para realizar cualquier compra.			0 <input type="checkbox"/>
4. Completamente incapaz de ir de compras.			0 <input type="checkbox"/>
C. PREPARACIÓN DE LA COMIDA			
1. Planea, prepara y sirve las comidas adecuadas con independencia.			1 <input type="checkbox"/>
2. Prepara las comidas adecuadas si se le dan los ingredientes.			0 <input type="checkbox"/>
3. Calienta, sirve y prepara las comidas pero no mantiene una dieta adecuada.			0 <input type="checkbox"/>
4. Necesita que se le prepare y sirva la comida			0 <input type="checkbox"/>
D. CUIDADO DE LA CASA			
1. Cuida la casa sólo o con ayuda ocasional (ej: trabajos duros, ayuda doméstica).			1 <input type="checkbox"/>
2. Realiza tareas domésticas sencillas como fregar los platos o hacer las camas.			1 <input type="checkbox"/>
3. Realiza tareas domésticas ligeras pero no mantiene un nivel de limpieza aceptable.			1 <input type="checkbox"/>
4. Necesita ayuda con todas las tareas de la casa.			0 <input type="checkbox"/>
5. No participa en ninguna tarea doméstica.			0 <input type="checkbox"/>
E. LAVADO DE ROPA			
1. Realiza completamente el lavado de ropa personal.			1 <input type="checkbox"/>
2. Lava ropas pequeñas, aclara medias, etc.			1 <input type="checkbox"/>
3. Necesita otro que se ocupe de todo el lavado.			0 <input type="checkbox"/>

NOMBRE:		Fecha de evaluación:	Hoja de
APELLIDOS:			
EDAD:	SEXO:	Persona que realiza la evaluación:	
OCUPACIÓN:			
CUESTIONARIO			
F. MEDIO DE TRANSPORTE			PUNTOS
1. Viaja con independencia en transportes públicos o conduce su propio coche.			1 <input type="checkbox"/>
2. Capaz de utilizar taxis, pero no es capaz de usar otros transportes públicos.			1 <input type="checkbox"/>
3. Viaja en transportes públicos si le acompaña otra persona.			1 <input type="checkbox"/>
4. Sólo viaja en taxi o automóvil con ayuda de otros.			0 <input type="checkbox"/>
5. No viaja en absoluto.			0 <input type="checkbox"/>
G. RESPONSABILIDAD CON LA MEDICACIÓN			
1. Responsable en el uso de la medicación en las dosis correctas y a las horas indicadas.			1 <input type="checkbox"/>
2. Toma bien la medicación si se le prepara con anticipación en dosis separadas.			0 <input type="checkbox"/>
3. No es capaz de responsabilizarse de su propia medicación.			0 <input type="checkbox"/>
H. CAPACIDAD DE UTILIZAR EL DINERO.			
1. Maneja los asuntos financieros con independencia presupuesta, rellena cheques, paga recibos y facturas y va al banco, recoge y conoce sus ingresos.			1 <input type="checkbox"/>
2. Maneja los gastos cotidianos pero necesita ayuda para ir al banco, grandes gastos, etc.			1 <input type="checkbox"/>
3. Incapaz de manejar dinero.			0 <input type="checkbox"/>
I. RESULTADO. SUMA TOTAL DE PUNTOS.			PUNTOS
			TOTAL <input type="checkbox"/>
J. OBSERVACIONES			

ESCALA DE DEPRESIÓN GERIÁTRICA "YESAVAGE"		
NOMBRE:	Fecha de evaluación:	Hoja de
APELLIDOS:	Persona que realiza la evaluación:	
EDAD:	SEXO:	
OTROS DATOS:		
CUESTIONARIO		
1. TEST		Si / No
1. ¿ Está básicamente satisfecho con su vida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿ Ha renunciado a muchas de sus actividades y aficiones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿ Siente que su vida está vacía?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿ Se siente a menudo aburrido?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿ Contempla el futuro con esperanza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ¿ Le incomodan pensamientos que no puede sacarse de la cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ¿ Se siente con buen ánimo la mayor parte del tiempo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ¿ Teme que algo malo le ocurra?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. ¿ Está contento la mayor parte del tiempo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. ¿ Se siente indeciso con frecuencia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. ¿ Está a menudo nervioso o inquieto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. ¿ Prefiere quedarse en casa antes que salir y hacer cosas nuevas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. ¿ Está frecuentemente preocupado por el futuro?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. ¿ Nota que su principal problema es la mala memoria?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. ¿ Piensa en estos momentos que es maravilloso estar vivo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. ¿ Está desanimado y triste muchas veces?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. ¿ Se siente bastante inútil en esos momentos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. ¿ Se preocupa mucho por cosas del pasado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. ¿ Encuentra la vida muy interesante?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. ¿ Tiene cabeza para idear nuevos proyectos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. ¿ Se siente lleno de energía?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. ¿ Siente que su situación es desesperada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. ¿ Piensa que casi todos los demás están mejor que usted?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. ¿ Se preocupa con frecuencia por pequeñas cosas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. ¿ Siente con frecuencia ganas de llorar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

NOMBRE:		Fecha de evaluación:	Hoja de
APELLIDOS:			
EDAD:	SEXO:	Persona que realiza la evaluación:	
OTROS DATOS:			
CUESTIONARIO			
			Si / No
26.	¿ Tiene dificultades para concentrarse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27.	¿ Le resulta agradable levantarse por las mañanas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28.	¿ Prefiere evitar las reuniones sociales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29.	¿ Le resulta fácil tomar decisiones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30.	¿ Está su mente tan despejada como de costumbre?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. RESULTADO. SUMA TOTAL DE PUNTOS.			PUNTOS
			TOTAL <input style="width: 40px;" type="text"/>
3. EVALUACIÓN			
Las respuestas que indican depresión se encuentran con el cuadro sombreado. Cada respuesta marcada en dicho cuadro vale un punto.			
Puntuación total: De 0 a 10 puntos ⇒ Normal			
De 11 a 14 puntos ⇒ Depresión leve			
De 15 ó más ⇒ Depresión establecida			
4. OBSERVACIONES			

ÍNDICE DE BARTHEL MODIFICADO			
NOMBRE:		Fecha de evaluación:	Hoja de
APELLIDOS:			
EDAD:	SEXO:	Persona que realiza la evaluación:	
OCUPACIÓN:			
CUESTIONARIO			
A. BAÑO.			PUNTOS
1. Independiente		5	<input type="checkbox"/>
2. Supervisión		4	<input type="checkbox"/>
3. Ayuda ocasional		3	<input type="checkbox"/>
4. Asistencia en todos los aspectos del baño		1	<input type="checkbox"/>
5. Dependencia total		0	<input type="checkbox"/>
B. VESTIDO			
1. Independiente		10	<input type="checkbox"/>
2. Mínima ayuda		8	<input type="checkbox"/>
3. Ayuda para poner o quitar la ropa		5	<input type="checkbox"/>
4. Gran ayuda (colabora algo)		2	<input type="checkbox"/>
5. Dependencia total		0	<input type="checkbox"/>
C. ASEO (Higiene Corporal)			
1. Independiente		5	<input type="checkbox"/>
2. Mínima ayuda		4	<input type="checkbox"/>
3. Moderada ayuda		3	<input type="checkbox"/>
4. Ayuda continua (colabora algo)		1	<input type="checkbox"/>
5. Dependencia total		0	<input type="checkbox"/>
D. IR AL RETRETE			
1. Independiente		10	<input type="checkbox"/>
2. Supervisión		8	<input type="checkbox"/>
3. Moderada ayuda (alguna tarea)		5	<input type="checkbox"/>
4. Continua ayuda		2	<input type="checkbox"/>
5. Dependencia total		0	<input type="checkbox"/>

NOMBRE:		Fecha de evaluación:	Hoja de
APELLIDOS:			
EDAD:	SEXO:	Persona que realiza la evaluación:	
OCUPACIÓN:			
CUESTIONARIO			
E. DEAMBULACIÓN			PUNTOS
1. Independiente	15		<input type="checkbox"/>
2. Supervisión continua o no camina > 50m.	12		<input type="checkbox"/>
3. Ayuda de una persona (ocasional)	8		<input type="checkbox"/>
4. Ayuda continua de 1 o más personas	3		<input type="checkbox"/>
5. Dependiente	0		<input type="checkbox"/>
F. TRASLADO SILLÓN – CAMA			
1. Independiente	15		<input type="checkbox"/>
2. Supervisión	12		<input type="checkbox"/>
3. Ayuda ocasional de 1 persona	8		<input type="checkbox"/>
4. Ayuda continua (colabora algo)	3		<input type="checkbox"/>
5. Ayuda de 2 personas (no colabora)	0		<input type="checkbox"/>
G. ESCALERAS			
1. Independiente (al menos 1 piso)	10		<input type="checkbox"/>
2. Supervisión ocasional	8		<input type="checkbox"/>
3. Supervisión continua o ayuda ocasional	5		<input type="checkbox"/>
4. Ayuda continua	2		<input type="checkbox"/>
5. Incapaz de subir escaleras	0		<input type="checkbox"/>
H. MICCIÓN			
1. Contigente e Independiente (bolsa o ayudas)	10		<input type="checkbox"/>
2. Incontinencia ocasional (\leq 1/día)	8		<input type="checkbox"/>
3. Incontinencia nocturna o ayuda con bolsa, pañal, etc.	5		<input type="checkbox"/>
4. Incontinente día y noche (colabora algo)	2		<input type="checkbox"/>
5. Incontinente y Dependiente: Sonda vesical	0		<input type="checkbox"/>

NOMBRE:		Fecha de evaluación:	Hoja de
APELLIDOS:			
EDAD:	SEXO:	Persona que realiza la evaluación:	
OCUPACIÓN:			
CUESTIONARIO			
I. DEPOSICIÓN			PUNTOS
1. Continente e Independiente	10		<input type="checkbox"/>
2. Incontinencia ocasional (1/sem.) o supervisión en sup., enemas	8		<input type="checkbox"/>
3. Incontinencia frecuente, se limpia solo, ayuda para sup., pañal	5		<input type="checkbox"/>
4. Incontinencia frecuente, colabora algo	2		<input type="checkbox"/>
5. Incontinencia y dependencia total	0		<input type="checkbox"/>
J. ALIMENTACIÓN			
1. Independiente	10		<input type="checkbox"/>
2. Mínima ayuda, pero independiente si se prepara bandeja	8		<input type="checkbox"/>
3. Come solo con supervisión	5		<input type="checkbox"/>
4. Ayuda de otra persona (puede comer algo)	2		<input type="checkbox"/>
5. Dependiente o SNG	0		<input type="checkbox"/>
K. RESULTADO. SUMA TOTAL DE PUNTOS.			PUNTOS
			TOTAL <input type="checkbox"/>
L. OBSERVACIONES			

CUESTIONARIO DE APOYO SOCIAL DE DUKE-UNC (MODIFICADO POR BROADHEAD)

NOMBRE:		Fecha de evaluación:	Hoja de
APELLIDOS:			
EDAD:	SEXO:	Persona que realiza la evaluación:	
OCUPACIÓN:			

CUESTIONARIO

	Tanto como deseo	5	4	Mucho menos de lo que deseo	3	2	1
1. Recibo visitas de mis amigos y familiares		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Recibo ayuda en asuntos relacionados con mi casa		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Recibo elogios o reconocimiento cuando hago bien mi trabajo		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Cuento con personas que se preocupan de lo que me sucede		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Recibo amor y afecto		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Tengo la posibilidad de hablar con alguien de mis problemas en casa		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Tengo la posibilidad de hablar con alguien de mis problemas personales y familiares		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Tengo la posibilidad de hablar con alguien de mis problemas económicos		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Recibo invitaciones para distraerme y salir con otras personas		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Recibo consejos útiles cuando me ocurre algún acontecimiento importante en mi vida		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Recibo ayuda cuando estoy enfermo en la cama		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Tanto como deseo	5	4	Mucho menos de lo que deseo	3	2	1
2. RESULTADO. SUMA TOTAL DE PUNTOS.							
TOTAL		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

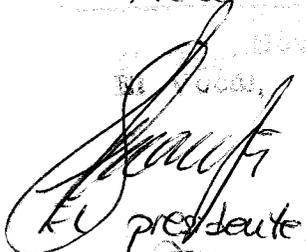
3. OBSERVACIONES

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Acta de

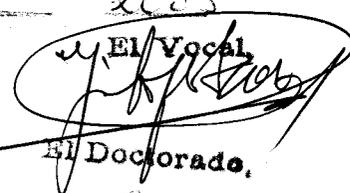
Reunión de Tribunal celebrada por los abajo firmantes
en el día de mes de año, para juzgar la Tesis Doctoral de
D. CRISTINA GARZÓN RODRÍGUEZ
sobre EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE MELATONINA
EN VOLUNTARIOS SANOS MAYORES DE 65 AÑOS

La tesis es calificada de SOBRESALIENTE CUM
LAURE POR UNANIMIDAD
Tesis de

El Vocal,

El presidente.


El Vocal,

El Secretario,


El Vocal,

El Doctorado,
