

## Acción de la melatonina en el proceso de envejecimiento

Díaz López, B.

Departamento de Biología Funcional. Área Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo.

### RESUMEN

La melatonina es sintetizada por la glándula pineal siguiendo un patrón circadiano con los niveles elevados durante las horas de oscuridad. El patrón de secreción de melatonina evoluciona a lo largo de la vida, alcanza los valores más altos entre 1 y 3 años, entre 15 y 20 años experimenta una caída del 80%. Durante las décadas siguientes, sus niveles disminuyen moderadamente hasta los 70-90 años. Precisamente este descenso en los niveles de melatonina coincidiendo con el proceso de envejecimiento sano, ha movido a muchos investigadores a plantearse los posibles efectos de la melatonina como sustancia capaz de retrasar el proceso del envejecimiento o paliar los desórdenes derivados del mismo. Los campos de investigación más destacados en estos últimos años han sido: efectos de la melatonina como agente antioxidante y como regulador circadiano, y/o variaciones relacionadas con el ciclo sueño/vigilia dependientes de la edad. Los resultados científicos han puesto de manifiesto la capacidad antioxidante de la melatonina en todos los modelos experimentales estudiados. Como hormona reguladora del sueño ha mostrado ser eficaz mejorando la calidad del sueño, siempre que el insomnio esté asociado a producción nocturna de melatonina disminuida.

### Palabras clave

Melatonina. Envejecimiento. Capacidad antioxidante. Sueño.

### Action of melatonin in the aging process

### SUMMARY

Melatonin (MLT) is synthesized by the pineal gland following a circadian rhythm with increased levels at nighttime. The secretion pattern develops during lifetime, reaching its highest values at 1-3 years old and then experiencing an 80% fall at between 15-20 years old. In the following decades, the serum MLT declines moderately up to ages 70-90 years. This decrease in melatonin levels coinciding with the healthy aging processes has led many investigators to suggest the possible effects of melatonin as a substance that can delay aging or alle-

viate disorders from it. The most outstanding fields of investigation in recent years have been on the effects of melatonin as an anti-oxidative agent as circadian regulator and/or age-dependent variations related with the sleep/wake cycle. The scientific results have manifested the anti-oxidative capacity of melatonin in all the experimental models studied. As a sleep regulator hormone, it has been shown to be effective in improving sleep quality, as long as the insomnia is associated with the nocturnal MLT deficiency.

### Key words

Melatonin. Aging. Antioxidative capacity. Sleep.

### LA MOLÉCULA MELATONINA

La melatonina es una molécula altamente conservada a lo largo de la evolución, que existe en organismos tan diferentes como algas y humanos (1) y ha sido relacionada con diferentes acciones. En vertebrados, aunque se ha demostrado la síntesis de melatonina en numerosas células y tejidos, la principal fuente de esta hormona es la glándula pineal. La producción de melatonina muestra un marcado ritmo circadiano generado por un reloj o marcapasos interno situado en el hipotálamo, que es el núcleo supraquiasmático (NSQ), el cual está sincronizado con el ciclo luz-oscuridad, durante las 24 horas del día (2). Su descubrimiento se debe al dermatólogo Aaron Lerner, en 1958 (3), interesado en problemas de pigmentación, quien tras haber descubierto las hormonas a melanocito estimulante ( $\alpha$ -MSH) y  $\beta$ -melanocito estimulante ( $\beta$ -MSH), con propiedades de oscurecimiento de la piel, buscaba una molécula con capacidad aclaradora de la piel. La nueva molécula por derivarse de la serotonina, y por referencia a la melanina, la denominó melatonina.

### BIOSÍNTESIS

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 NSQ del hipotálamo. Las fibras del NSQ

*Correspondencia:* B. Díaz López. Departamento de Biología Funcional. Área Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo. Julián Clavería, 6. 33006 Oviedo. E-mail: beatrizd@correo.uniovi.es.

Recibido el 8-1-01; aceptado el 28-5-01.

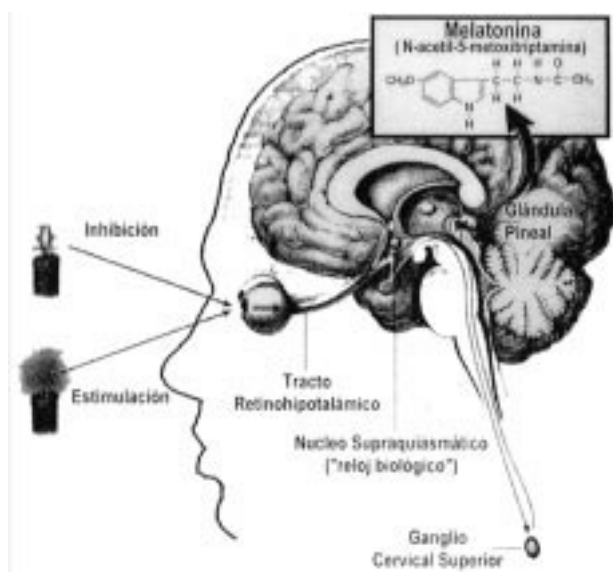


Figura 1. Inervación de la glándula pineal (Reiter, 1981, con permiso).

proyectan al hipotálamo lateral donde hacen sinapsis con fibras que descienden a través del tallo cerebral para terminar en cuerpos celulares sinápticos pregangliónicos en el cordón torácico superior. Los axones de estas neuronas pregangliónicas dejan el SNC y ascienden al ganglio cervical superior (GCS), desde donde las fibras postgangliónicas del GCS alcanzarán la glándula pineal (4) (Fig. 1).

La actividad secretora de la glándula pineal y su relación con el fotoperíodo requieren la integridad de esta inervación. Así, la destrucción bilateral de esta vía nerviosa a cualquier nivel entre el NSQ y la glándula pineal, hace que esta misma pierda su capacidad funcional (5). De este modo, si el NSQ y la retina se encuentran desacoplados, como puede ocurrir en individuos ciegos, aunque no se suprime la secreción de melatonina, ésta pierde su ritmo circadiano de secreción, mostrando un ritmo de curso libre.

La síntesis de melatonina comienza con la captación del triptófano circulante (Fig. 2) hasta ser convertido en serotonina (5-HT). Durante las horas de oscuridad, las fibras postgangliónicas del GCS liberan noradrenalina (NE), la cual, actuando sobre receptores  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos de la glándula pineal, activa el enzima N-acetiltransferasa (NAT), el cual, es el enzima crítico en la biosíntesis de melatonina. Finalmente el enzima hidroxindol-orto-metiltransferasa (HIOMT) transfiere un grupo metilo dando lugar a la melatonina. La producción de melatonina es inhibida por la luz.

A medida que se sintetiza, la melatonina es liberada a la circulación, por lo tanto sus niveles plasmáticos son un buen indicador de su producción. La mayor parte de la melatonina circulante es excretada a la orina en forma de compuestos sulfatados como el catabolito 6-sulfatoxime-latonina (6-SMT) que resulta de su catabolización en el hí-

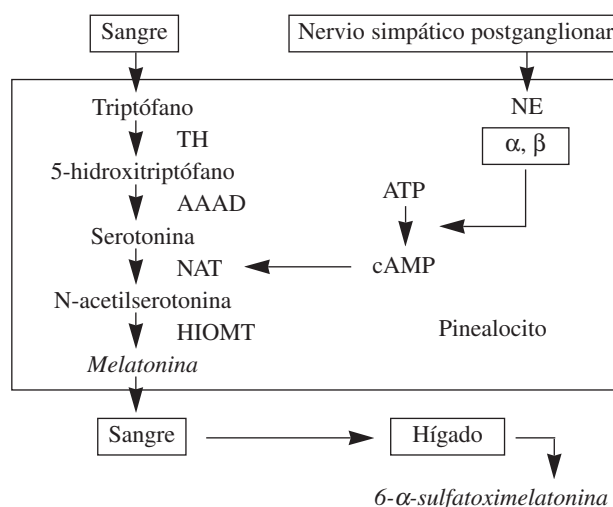


Figura 2. Síntesis de melatonina en el pinealocito. NE: noradrenalina. TH: Triptófano hidroxilasa. AAAD: aminoácido aromático decarboxilasa. NAT: N-acetiltransferasa. HIOMT: hidroxindol-O-metiltransferasa. A: receptor  $\alpha$ -adrenérgico. B: receptor  $\beta$ -adrenérgico. ATP: adenosin trifosfato. CAMP: adenosin monofosfato cíclico.

gado. Sólo una pequeña porción será eliminada en forma libre (6).

## SECRECIÓN DE MELATONINA A LO LARGO DE LA VIDA

La secreción de melatonina experimenta cambios a lo largo de la vida, los cuales se pueden enumerar de la siguiente manera:

Durante los seis primeros meses de vida, los niveles nocturnos de melatonina son bajos, entre uno y tres años de edad alcanzan un pico nocturno y presentan ritmicidad circadiana. Entre 15 y 20 años experimentan una caída del 80%, esta gran caída de melatonina en suero se debe

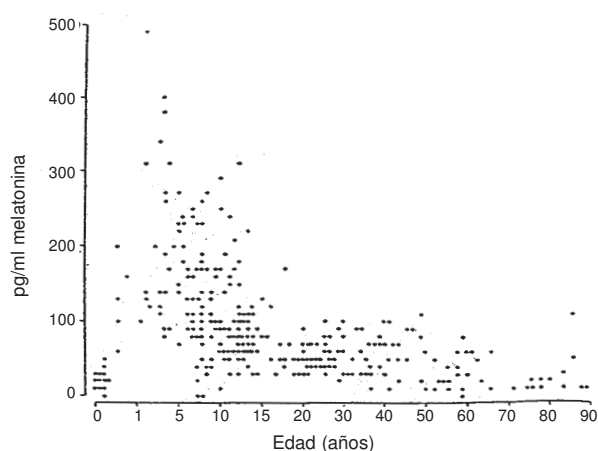


Figura 3. Niveles de melatonina nocturna en suero (pg/ml) de 280 personas de todas las edades (Waldhauser y Steger, 1986, con permiso).

TABLA I. Factores implicados en el descenso de la melatonina con la edad

<i>Causas</i>	<i>Autor</i>
Alteración de receptores beta adrenérgicos y no enteramente por cambios enzimáticos.	McIntyre y Oxenkrug, 1991 (14).
Descenso de la actividad enzimática HIOMT entre 17-55% en ratas tras 18 meses, pero no de la actividad NAT ni la de los receptores $\alpha$ -1 y $\beta$ -adrenérgicos.	Dax y Sugden, 1988 (15).
Menor frecuencia de potenciales de acción durante la noche en ratas viejas y pico nocturno de melatonina atenuado.	Reuss et al, 1986 (16).
Deficit en la vía de utilización de 5-HT puede estar ligada a neurotransmisión catecolaminérgica pineal descompensada.	Miguez et al, 1998 (17).
Alteraciones en la tasa de aclaramiento de melatonina.	Waldhauser y Waldhauser, 1988 (18).
Menor sensibilidad a campos magnéticos.	Selmaoui y Touitou, 1999 (19).
Calcificación de la glándula pineal, alteración de la homeostasis del calcio en el pinealocito. Estudio post mortem.	Schmidt et al, 1994 (20).
Mayor oxidación de los precursores de la melatonina, como la 5-HT. Estudio en Djungarian hámster.	Lerchl, 1994 (21).
Descenso del número total de pinealocitos.	Humbert y Pevet, 1995 (22).

HIOMT: Hidroxiindol-orto-metiltransferasa. NAT: N-acetiltransferasa. 5-HT: 5-hidroxitriptófano.

probablemente al aumento de la talla del cuerpo, a pesar de la producción constante de melatonina después de la infancia. Durante las décadas siguientes disminuyen moderadamente hasta los 70-90 años (7) (Fig. 3). Este descenso adicional (10%) de producción nocturna de melatonina característico de edades más avanzadas puede ser debido a diferentes mecanismos fisiológicos no identificados y que acompañan a la senescencia.

Recientemente investigadores de Suecia (8) han valorado el metabolito de melatonina 6-SMT en una población muy dispersa geográficamente y de un amplio rango de edad (18-62 años), observando igualmente una relación inversa con la edad y con el peso en ambos sexos. Las mujeres en general tuvieron valores mayores de 6-SMT que los varones. Describen una distribución bimodal de la excreción de 6-SMT distinguiendo dos grupos de individuos; excretadores altos y excretadores bajos. El corte fue establecido en 0,25 nmol/l para edades hasta 40 años y en 0,20 nmol/l para sujetos por encima de esta edad. Este estudio puede ser utilizado como un banco de datos de referencia mundial por las diferentes edades y localidades.

Otro estudio (9) realizado en 253 sujetos entre 21 y 82 años, valorando 6-SMT, mostró correlación negativa con la edad. No obstante, al analizar los datos en periodos de cinco años, si bien hubo un efecto significativo de la edad, el análisis mostró que tras los 25 años de edad no se apreciaba descenso significativo en la excreción del metabolito. Aunque los sujetos mayores excretan 36% menos metabolito de melatonina que los más jóvenes el descenso ocurre muy temprano en la vida, alrededor de 20-30 años de edad.

El estudio del ritmo diario de los niveles de melatonina en suero en 10 jóvenes y 13 personas mayores (10) puso

de manifiesto que ambos grupos mostraron variación significativa diurna con un pico nocturno, pero no hubo diferencia en el nivel total de melatonina por día entre ambos grupos. Esto sugirió que no existe influencia de la edad sobre la secreción diaria total de melatonina. Sin embargo, hubo una marcada diferencia en las características del ritmo de melatonina entre los dos grupos, mostrando el grupo de los mayores un descenso rápido del nivel del pico nocturno de melatonina, sugiriendo que la hora de apagado de la secreción de melatonina se adelanta con la edad.

Finalmente no faltan resultados (11) exponiendo que la reducción de concentración de melatonina en plasma no es una característica general del envejecimiento sano. Personas entre 65-81 años que no tomaban drogas, ni fumaban, comparadas con jóvenes de 18-30 años, no mostraron diferencias en la amplitud del ritmo circadiano endógeno de melatonina, manifestando similar concentración media de 24 h, duración y área integrada del pico nocturno de melatonina. Pero hay que destacar que de aquellos sujetos que se encontraban dentro del 15% del percentil inferior, el pico nocturno de melatonina mostró menor amplitud en las personas mayores que en las jóvenes.

## FACTORES IMPLICADOS EN EL DESCENSO DE MELATONINA CON LA EDAD

Los hallazgos de diferentes autores buscando la causa fisiológica de una secreción disminuida de melatonina durante el envejecimiento se pueden resumir de la siguiente manera. El descenso puede ser una consecuencia de al-

TABLA II. Efecto de la melatonina como agente antioxidante en diferentes modelos experimentales

Órgano	Agente oxidante	Efecto de la melatonina	Autor
Cerebro de rata	Proteína beta-amiloide, marcador neuropatológico del Alzheimer, lesión oxidativa mitocondrial.	Previno completamente.	Papolla et al, 1999 (27)
Timo de rata	Apoptosis; inducida por glucocorticoides.	Evitó la apoptosis.	Sainz, 1995 (28)
Cerebro, corazón, pulmón y testículo de rata	MDA, 4-hidroxiálkenales aumentados por tratamiento con alcohol.	Redujo significativamente sus niveles igualándolos a los controles.	El-Sokkary et al, 1999 (29)
Corteza cerebral diencefalo, timo mucosa gástrica	MDA, aumenta correlación con frecuencia e intensidad de úlceras gástricas inducidas por estrés.	Disminuyó la peroxidación lipídica y ulcerogénesis.	Turcan et al, 1997 (30)
Riñón de rata	GTMC; aumenta lipoperoxidación.	Evitó la necrosis tubular con su poder antioxidante y restauró la actividad enzimática antioxidante.	Ozbek et al, 2000 (31)
Mitocondria	Rutenio rojo; daño mitocondrial y estrés oxidativo.	Moduló la actividad respiratoria mitocondrial y restableció la actividad del enzima glutathion peroxidasa.	Martín et al, 2000 (32)
Riñón de rata	GTMC, influencia sobre MDA y niveles de enzimas antioxidantes.	Redujo nefrotoxicidad igualando el grupo MEL+gentamicina a los controles.	Shifow et al, 2000 (33)
Corazón de rata	Isquemia, reperusión; producción del radical 'OH.	Atrapó los radicales y redujo la peroxidación lipídica en miocardio.	Kaneko et al, 2000 (34)
Pulmón y riñón de rata	ADAL; carcinógeno potencial, daña DNA y lípidos de membrana.	Protegió efectivamente.	Karbownik et al, 2000 (35)
Hígado de rata	ADAL; aumenta daño en DNA y peroxidación lipídica en microsomas y mitocondrias y disminuye la fluidez de la membrana.	Contrarrestó completamente los efectos de ADAL.	Karbownik et al, 2000 (36)
Bazo y plasma de rata	FHDZ o sobredosis de hierro; peroxidación lipídica.	Disminuyó significativamente la peroxidación lipídica.	Karbownik et al, 2000 (37)
Hígado, pulmón íleon y riñón de rata	ZMSN; agente no bacteriano produce inflamación a través de las especies reactivas del oxígeno.	Redujo la peroxidación lipídica en todos los órganos.	El-Sokkary et al, 1999 (38)
Hipocampo de rata	AQNL; daño neuronal.	Disminuyó el daño en la capa celular piramidal.	Behan et al, 1999 (39)
Cerebro, hígado y pulmón de rata	FSFN (insecticida y raticida) disminuye el glutathion y aumenta la peroxidación lipídica y el daño en DNA de cerebro e hígado.	Bloqueó completamente la vitamina C y beta caroteno haciéndolos menos efectivos.	Hsu et al, 2000 (40)
Páncreas de rata	ALX, produce radicales 'OH que inducen necrosis de células beta.	Mayoría de células beta, mostró morfología regular.	Ebelt et al, 2000 (41)

MDA: malondealdehído. GTMC: gentamicina. ADAL: ácido D-aminolevulínico. FHDZ: fenilhidrazina. ZMSN: zimosano. AQNL: ácido quinolé-nico. FSFN: fosfina, ALX: aloxano.

teraciones 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 ori-

ginan en los núcleos de Rafe del tallo cerebral (12). También fibras catecolaminérgicas del tallo cerebral terminan en el NSQ (13). Cualquier alteración de estas vías repercutirá en la síntesis de melatonina desde la glándula pineal. Además de las repercusiones que puedan tener estas vías de acceso a la función pineal, otras posibles causas se detallan en la tabla I.

TABLA III. Interacciones de la melatonina con desórdenes del sueño

<i>Autor</i>	<i>Niveles de melatonina</i>	<i>Efectos sobre el sueño</i>
Mouret et al, 1974 (46)	Pinealectomía (elimina el ritmo de melatonina)	Redujo la amplitud del ritmo sueño-vigilia.
Lerner, 1978 (47)	Hormonas pineales	Facilita el sueño en hombre y rata, pero no es factor determinante del ritmo sueño-vigilia.
Mirmiran et al, 1989 (48)	Picos nocturnos de 6-SMT disminuidos	Alteraciones del sueño en personas de edad avanzada.
Haimov et al, 1994 (49)	Comienzo secreción de 6-SMT	Correlación con calidad del sueño.
Garfinkel et al, 1995 (50)	Terapia sustitutiva con melatonina de liberación controlada (2 mg)	En personas de edad media, 76 años, mejoró la eficiencia y calidad del sueño y redujo la latencia al inicio del sueño y el tiempo despierto durante la noche. No afectó la duración total del sueño.
Reid et al, 1995 (51)	Melatonina oral (5 mg) a las 14:00 h en adultos jóvenes	Efecto hipotérmico que desencadena el sueño. Redujo latencia inicio del sueño a fase 1 y fase 2 en un 40 y 25%.
Kunz et al, 1999 (52)	Melatonina oral (3 mg) en pacientes con alteraciones de conducta típicas del sueño REM sin atonía muscular	Tendencia a normalización sueño REM. Redujo episodios sueño REM sin atonía. Evidencian la hipótesis de que la melatonina exógena puede aumentar la amplitud general del marcador circadiano restableciendo los ritmos de modulación circadiana como el sueño REM.

Base científica. Únicamente correlación entre secreción de melatonina y comienzo del sueño. 6-SMT: 6-Sultatoximelatonina.

## ESTRES OXIDATIVO Y RADICALES LIBRES

El soporte energético de todo ser vivo está basado en la oxidación de los compuestos energéticos contenidos en los alimentos. En esta utilización del oxígeno se producen radicales libres, cualquier átomo o molécula que contiene un electrón desapareado y que por tanto es altamente reactivo. De los radicales libres derivados del oxígeno, el más dañino es el radical hidroxilo. Aunque la estimación varía algo, se cree que del oxígeno tomado por los organismos hasta un 5% puede terminar eventualmente en radicales libres. Esto equivale a una producción anual de 2 kg de un radical como el anión superóxido (23), el cual se genera por la adición de un solo electrón al oxígeno. El estrés oxidativo es una consecuencia de la producción de radicales libres del oxígeno que interactúan con todo tipo de biomoléculas como proteínas, lípidos, ácidos nucleicos, etc., causando finalmente su peroxidación, que a su vez da lugar a productos no funcionales (24).

Una gran variedad de circunstancias pueden aumentar el estrés oxidativo, ingestión de toxinas, infección, ejercicio intenso, radiación ionizante, isquemia, referfusión, daño térmico, entre otras. El daño subcelular acumulado por estrés oxidativo durante la vida puede estar relacionado con el envejecimiento (25). El organismo posee mecanismos que se oponen al daño oxidativo. Los antioxidantes son aquellas moléculas que neutralizan directamente los radicales libres o limitan su actividad. Cabe destacar los enzimas superoxidasa dismutasa, catalasas y glutathion peroxidasa. Otros conocidos agentes antioxidantes

son vitamina E, betacarotenos y vitamina C. Todas las intervenciones que alargan la vida en animales tienen en común que reducen el estrés oxidativo, incrementan los mecanismos de defensa antioxidante y retrasan la tasa de envejecimiento (26).

## CAPACIDAD ANTIOXIDANTE DE LA MELATONINA

El papel exacto de la melatonina como antioxidante aún debe ser clarificado. Sin embargo, existen evidencias que muestran a la melatonina como un atrapador de radicales libres, con actividad antioxidante (tabla II). Debido a sus propiedades liposolubles, la melatonina es absorbida rápidamente cuando se administra por cualquier vía y cruza todas las barreras morfofisiológicas, hematoencefálica, placentaria y parece entrar en todas las partes de cada célula, donde previene el daño oxidativo, por lo que puede tener interés clínico. En este sentido, tanto el ritmo de melatonina como el estado antioxidante total (EAT) del organismo, mostraron variaciones diurnas en sujetos entre 2-89 años, con valores pico a las 01:00 h. Tras exponer los sujetos a la luz por la noche, disminuyeron claramente ambos, EAT y melatonina. Los niveles nocturnos de melatonina y el EAT mostraron los valores más altos durante las primeras cuatro décadas de la vida, disminuyendo posteriormente al avanzar la edad. En individuos de 60 años, las diferencias día/noche se vieron claramente disminuidas, más de un 80%, y en personas aun mayores las diferencias desaparecieron (42).



## RITMOS BIOLÓGICOS

Los ritmos biológicos reflejan la adaptación de los organismos para que determinados acontecimientos se produzcan en el momento más apropiado del día o del año. Los mecanismos fisiológicos utilizados por los seres vivos a estos efectos están organizados alrededor de varios relojes biológicos determinados genéticamente y que persisten en situación de aislamiento, demostrando así su naturaleza endógena. Aquellos ritmos que se producen con una ritmicidad de 24 horas son los llamados ritmos circadianos. Entre otros sincronizadores, el ritmo luz/oscuridad participa de forma primordial en su mantenimiento, siendo transmitida la información lumínica diurna a través del tracto retinohipotalámico. Aunque son varias las estructuras cerebrales que participan en la regulación y mantenimiento de los ritmos circadianos, el NSQ del hipotálamo se considera la estructura clave de dicho proceso. Dado que este núcleo es a su vez el regulador endógeno de la actividad de la glándula pineal, entre ambos parece existir un mecanismo regulador de retroalimentación (43) que plantea la posibilidad de que la melatonina puede influir directamente sobre él y por ende sobre los ritmos circadianos. Además diversos autores han puesto de manifiesto la presencia de receptores para melatonina en el NSQ (44).

## RITMOS BIOLÓGICOS Y ENVEJECIMIENTO

La estabilidad del sistema circadiano se correlaciona con la amplitud de los ritmos y la pérdida de la amplitud circadiana produce labilidad, la cual consecuentemente origina desorden temporal interno, que a su vez puede ser causa de estados de enfermedad. Estudios realizados en mujeres y varones de edades comprendidas entre 19 y 89 años (45) sugieren una respuesta debilitada del sistema circadiano al ciclo día-noche durante el envejecimiento, así como una relación alterada entre los marcadores circadianos de melatonina y cortisol. El envejecimiento biológico va asociado a menudo con problemas del ritmo del sueño/vigilia. Diversos estudios han puesto de manifiesto la posible acción de la melatonina en personas con desórdenes del sueño (tabla III). La melatonina exógena podría prevenir dichos problemas por su acción sobre la amplitud del marcador circadiano del sueño.

## CONSUMO DE MELATONINA

En la actualidad la melatonina es consumida por un amplio sector de la población de los más variados países. Los fines con los que se utiliza son fundamentalmente para «jet-lag», problemas del sueño y en algunos sectores que poseen información más o menos fundamentada, como agente ralentizador del envejecimiento. Sin embargo, en España, como en la inmensa mayoría de los países, la melatonina es un producto en fase de investigación clínica, por lo que su venta como droga terapéutica se en-

TABLA IV. Disponibilidad de la melatonina en diferentes naciones

<i>Nación</i>	<i>Disponibilidad</i>
Alemania	Sí, sólo bajo prescripción médica desde distribuidores internacionales.
Argentina	Sí, venta libre como medicamento desde 1995 para personas mayores, trastornos del sueño, jet lag, etc.
Australia	Sí, sólo como suplemento alimentario.
Austria	Sí, bajo prescripción médica.
Brasil	No
Chile	Sí, sólo como suplemento alimentario.
EE. UU.	Sí
España	No
Francia	No
Inglaterra	Sí, bajo prescripción médica.
Italia	Sí, en farmacias y mayoristas.
Japón	No
Suecia	No
Suiza	Sí, bajo prescripción médica en algunos cantones o bien desde Italia.
Turquía	Sí, como suplemento alimentario.
Uruguay	Similar a Argentina.

Información recabada a científicos de primer orden de las respectivas nacionalidades durante noviembre-diciembre, 2000.

cuentra prohibida, mientras que en otros países se puede adquirir como suplemento alimentario en tiendas de dietética (tabla IV). La dosis de administración de melatonina oscila desde 0,5 a 3 mg, debiendo ingerirse aproximadamente una hora antes de acostarse. La melatonina tiene una vida media corta, sólo 40-50 minutos. Las concentraciones en suero alcanzan un valor pico 20 minutos tras la administración oral y después caen rápidamente. Por ello, algunos investigadores han probado una fórmula de liberación de melatonina controlada (2 mg) para mantener concentraciones efectivas a través de la noche.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Poeggeler B, Balzerl, Hardeland R, Lerchl A. Pineal hormone melatonin oscillates also in the dinoflagellate *Gonyaulax polyedra*: Naturwissenschaften 1991;78:268-9.
2. Peppert SM, Weaver DR. Melatonin madness. Cell 1995;83:1059-62.
3. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori N. Isolation of melatonin, pineal factor that lightens melanocytes. J Am Chem Soc 1958;80:2587.
4. Moore RY. The innervation of the mammalian pineal gland. Prog Reprod Biol 1978;4:1-29.
5. Bruce J, Tamarkin L, Fiedel C, Markeys S, Oldfield E. Sequential cerebrospinal fluid and plasma sampling in humans: 24-hour melatonin measurements in normal subjects and after peripheral sympathectomy. J Clin Endocrinol Metab 1991;72:819-23.
6. Wilkinson M, Arendt J, Bradtke J, Ziegler D. Determination of a dark-induced increase of pineal N-acetyltransferase activity and simultaneous

- radioimmunoassay of melatonin in pineal, serum and pituitary tissue of the male rat. *J Endocrinol* 1977;72:243-4.
7. Waldhauser F, Weisenbacher G, Tatzler E, Gisinger B, Waldhauser M, Schemper M, et al. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:648-52.
8. Wetterberg L, Bergiannaki JD, Paparrigopoulos T, von Knorring L, Eberhard G, Bratlid T, et al. Do plasma melatonin concentrations decline with age? *Psychoneuroendocrinology* 1999;24:209-26.
9. Kennaway DJ, Lushington K, Dawson D, Lack L, van den Heuvel C, Rogers N. Urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion and aging: new results and critical review of the literature. *J Pineal Res* 1999;27:210-20.
10. Ohashi Y, Okamoto N, Uchida K, Iyo M, Mori N, Morita Y. Differential pattern of the circadian rhythm of serum melatonin in young and elderly healthy subjects. *Biol Signals* 1997;6:301-6.
11. Zeitzer JM, Daniels JE, Duffy JF, Klerman EB, Shanahan TL, Dijk DJ, et al. Normative melatonin excretion: A multinational study. *Am J Med* 1999;107:432-6.
12. Van der Kar LD, Lorens SA. Differential serotonergic innervation of individual hypothalamic nuclei and other forebrain regions by the dorsal and median midbrain raphe nuclei. *Brain Res* 1979;162:45-54.
13. Honma K, Wuttke W. Norepinephrine and dopamine turnover rates in the medial preoptic areas and the mediobasal hypothalamus of the rat brain after various endocrinological manipulations. *Endocrinology* 1980;106:1849-54.
14. McIntyre IM, Oxenkrug GF. Effect of ageing on melatonin synthesis induced by 5-hydroxytryptophan and constant light in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1991;15:561-6.
15. Dax EM, Sugden D. Age-associated changes in pineal adrenergic receptors and melatonin synthesizing enzymes in the Wistar rat. *J Neurochem* 1988;50:468-72.
16. Reuss S, Olcese J, Vollrath L. Electrophysiological and endocrinological aspects of aging in the rat pineal gland. *Neuroendocrinology* 1986;43:466-70.
17. Miguez JM, Pecio J, Sánchez-Barceló E, Aldegunde M. Changes with age in daytime and nighttime contents of melatonin, indolamines, and catecholamines in the pineal gland: a comparative study in rat and Syrian hamster. *J Pineal Res* 1998;25:106-15.
18. Waldhauser F, Waldhauser M. Melatonin and ageing. En: Miles A, Philbrick DR, Thompson C, eds. *Melatonin-Clinical perspectives*, Oxford: Oxford University Press; 1988. p. 174-89.
19. Selmaoui B, Tuitou Y. Age-related differences in serum melatonin and pineal NAT activity and in the response of rat pineal to a 50-HZ magnetic field. *Life Sci* 1999;24:2291-7.
20. Schmid HA, Requintina RJ, Oxenkrug GF, Stürner W. Calcium, calcification, and melatonin biosynthesis in the human pineal gland: a post mortem study into age-related factors. *J Pineal Res* 1994;16:178-83.
21. Lerchl A. Increased oxidation of pineal serotonin as a possible explanation for reduced melatonin synthesis in the aging Djungarian hamster (*Phodopus sungorus*). *Neurosci Lett* 1994;176:25-8.
22. Humbert W, Pevet P. The pineal gland of the aging rat: calcium localization and variation in the number of pinealocytes. *J Pineal Res* 1995;18:32-40.
23. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in Biology and Medicine*, 2nd Ed. Clarendon: Oxford Press; 1989.
24. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. *J Neurochem* 1992;59:1609-23.
25. Harman D. Free radical theory of aging: Increasing the functional life span. *Ann N Y Acad Sci* 1994;717:1-15.
26. Miquel J, Economos A. Favorable effects of the antioxidant sodium and magnesium thiazolidinecarboxylate on the viability and life-span of *Drosophila* and mice. *Exp Gerontol* 1979;14:279-85.
27. Papolla MA, Chyan YJ, Poeggeler B, Bozner P, Ghiso J, LeDoux SP, et al. Alzheimer beta protein mediated oxidative damage of mitochondrial DNA: prevention by melatonin. *J Pineal Res* 1999;27:226-9.
28. Sainz RM, Mayo JC, Uria H, Kotler M, Antolin I, Rodríguez C, et al. The pineal neurohormone melatonin prevents in vivo and in vitro apoptosis in thymocytes. *J Pineal Res* 1995;19:178-88.
29. El-Sokkary GH, Reiter RJ, Tan DX, Kim SJ, Cabrera J. Inhibitory effect of melatonin on products of lipid peroxidation resulting from chronic ethanol administration. *Alcohol Alcohol* 1999;34:842-50.
30. Turcan M, Iacobovici A, Haulica I. Melatonin and ubiquinone as endogenous antioxidant factors. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 1997;101:92-7.
31. Ozbek E, Turkoz Y, Sahna E, Ozugurlu F, Mizrak B, Ozbek M. Melatonin administration prevents the nephrotoxicity induced by gentamicin. *BJU Int* 2000;85:742-6.
32. Martín M, Macías M, Escames G, Reiter RJ, Agapito MT, Ortiz GG, et al. Melatonin-induced increased activity for the respiratory chain complexes I and IV can prevent mitochondrial damage induced by ruthenium red in vivo. *J Pineal Res* 2000;28:242-8.
33. Shifow AA, Kumar KV, Naidu MU, Pattnaik KS. Melatonin, a pineal hormone with antioxidant property, protects against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Nephron* 2000;85:167-74.
34. Kaneko S, Okumura K, Numaguchi Y, Matsui H, Murase K, Mokuno S, et al. Melatonin scavenges hydroxyl radical and protects isolated rat hearts from ischemic reperfusion injury. *Life Sci* 2000;67:101-12.
35. Karbownik M, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin reduces the oxidation of nuclear DNA and membrane lipids induced by the carcinogen delta-aminolevulinic acid. *Int J Cancer* 2000;88:7-11.
36. Karbownik M, Reiter RJ, García JJ, Tan DX, Qi W, Manchester LC. Melatonin reduces rat hepatic macromolecular damage due to oxidative stress caused by delta-aminolevulinic acid. *Biochim Biophys Acta* 2000;1523:140-6.
37. Karbownik M, Reiter RJ, García JJ, Tan D. Melatonin reduces phenylhydrazine-induced oxidative damage to cellular membranes: evidence for the involvement of iron. *Int J Biochem Cell Biol* 2000;32:1045-54.
38. El-Sokkary GH, Reiter RJ, Cuzzocrea S, Caputi AP, Hassanein AF, Tan DX. Role of melatonin in reduction of lipid peroxidation and peroxynitrite formation in non-septic shock induced by zymosan. *Shock* 1999;12:402-8.
39. Behan WM, McDonald M, Darlington LG, Stone TW. Oxidative stress as a mechanism for quinolinic acid-induced hippocampal damage: protection by melatonin and deprenyl. *Br J Pharmacol* 1999;128:1754-60.
40. Hsu C, Han B, Liu M, Yeh C, Casida JE. Phosphine-induced oxidative damage in rats: attenuation by melatonin. *Free Radic Biol Med* 2000;28:636-42.
41. Ebel H, Peschke D, Bromme HJ, Morke W, Blume R, Peschke E. Influence of melatonin on free radical-induced changes in rat pancreatic beta-cells in vitro. *J Pineal Res* 2000;28:65-72.
42. Benot S, Goberna R, Reiter RJ, García-Maurino S, Osuna C, Guerrero JM. Physiological levels of melatonin contribute to the antioxidant capacity of human serum. *J Pineal Res* 1999;27:59-64.
43. Mess B, Ruzsas C. Relationship between suprachiasmatic nuclei and rhythmic activity of the pineal gland. En: Reiter RJ, Karasek M, eds. *Adv Pineal Res* London. John Libbey Ltd. 1986;1:149-58.
44. Vanecek J, Paulik A, Illnerova H. Hypothalamic melatonin receptor sites revealed by autoradiography. *Brain Res* 1987;435:359-62.
45. Sharma M, Palacios-Bois J, Schwartz G, Iskandar H, Thakur M, Quirion R, et al. Circadian rhythms of melatonin and cortisol in aging. *Biol Psychiatry* 1989;25:305-19.
46. Mouret J, Coindet J, Chouvet G. Effect de la pinéalectomie sur les états et rythmes de sommeil du rat male. *Brain Res* 1974;81:97-105.
47. Lerner AB. En: Wurtman RJ, Lieberman H. Melatonin secretion as a mediator of circadian variations in sleep and sleepiness. *Int Psych* 1978;5:3-26.
48. Mirmiran M, Pevet P. Effects of melatonin and 5-methoxytryptamine on sleep-wake patterns in the male rat. *J Pineal Res* 1986;3:135-41.

49. Haimov I, Laudon M, Zisapel N, Souroujon M, Nof D, Shitner A, et al. Impaired 6-sulfatoxymelatonin rhythms in the elderly: coincidence with sleep disorders. *Brith Med J* 1994;309:167.
50. Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet* 1995;346:541-4.
51. Reid K, Van den Heuvel C, Dawson D. Day-time melatonin administration: effects on core temperature and sleep onset latency. *J Sleep Res* 1996;5:150-4.
52. Kunz D, Bes F. Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: An open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation. *Movem Dis* 1999;14:507-11.

### FE DE ERRATAS

En el artículo titulado: «Psicoterapia en el anciano en el siglo XXI. Tendencias pasadas y perspectivas futuras», publicado en *Revista Española de Geriatria y Gerontología* (*Rev Esp Geriatr Gerontol* 2001;36(3):131-134), aparece por error como coautora G. S. Robi, siendo su nombre correcto el de Gia Robinson.