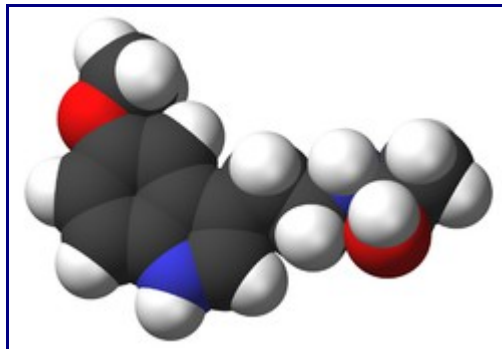
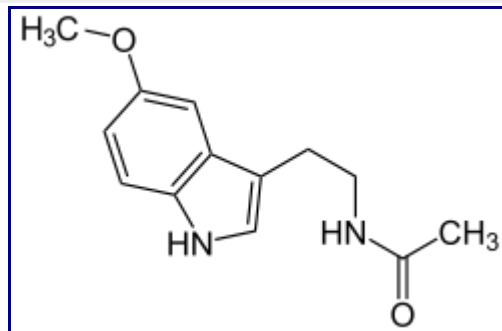


# Melatonina

## Melatonina



### Nombre (IUPAC) sistemático

*N*-[2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]  
ethanamide

### Identificadores

<a href="#">Número CAS</a>	<a href="#">73-31-4</a>
<a href="#">Código ATC</a>	<a href="#">N05CH01</a>
<a href="#">PubChem</a>	<a href="#">896</a>
<a href="#">DrugBank</a>	<a href="#">APRD00742</a>
<a href="#">ChemSpider</a>	<a href="#">872</a>
<a href="#">UNII</a>	<a href="#">JL5DK93RCL</a>
<a href="#">KEGG</a>	<a href="#">D08170</a>
<a href="#">ChEBI</a>	<a href="#">16796</a>

### Datos químicos

[Fórmula](#)  $C_{13}H_{16}N_2O_2$

[Peso mol.](#) 232,28 g/mol

#### [SMILES](#)

CC(=O)NCCc1c[nH]c2c1cc(cc2)OC

#### [InChI](#)

InChI=1S/C13H16N2O2/c1-9(16)14-6-5-10-8-15-13-4-3-11(17-2)7-12(10)13/h3-4,7-8,15H,5-6H2,1-2H3,(H,14,16)

Key:DRLFMBDRBRZALE-UHFFFAOYSA-N

### Farmacocinética

<a href="#">Biodisponibilidad</a>	30-50%
<a href="#">Metabolismo</a>	<a href="#">Hepático</a> vía 6-hidroxilación mediada por <a href="#">CYP1A2</a>
<a href="#">Vida media</a>	35-50 minutos

<a href="#">Excreción</a>	<a href="#">Orina</a>
<b>Datos clínicos</b>	
<a href="#">Cat. embarazo</a>	?
Estado legal	S4 ( <a href="#">AU</a> ) <a href="#">OTC</a> ( <a href="#">EUA</a> )
<a href="#">Vías de adm.</a>	Oral
 <b>Aviso médico</b>	

La **melatonina** o **N-acetil-5-metoxitriptamina** es una [hormona](#) encontrada en animales superiores y en algunas algas, en concentraciones que varían de acuerdo al ciclo diurno/nocturno. La melatonina es sintetizada a partir del [neurotransmisor serotonina](#). Se produce, principalmente, en la [glándula pineal](#), y participa en una gran variedad de procesos celulares, neuroendocrinos y neurofisiológicos. Una de las características más sobresalientes respecto a la biosíntesis pineal de melatonina es su variabilidad a lo largo del ciclo de 24 horas, y su respuesta precisa a cambios en la iluminación ambiental. Por ello, la melatonina se considera una [neurohormona](#) producida por los [pinealocitos](#) en la [glándula pineal](#) (localizada en el diencefalo), la cual produce la hormona bajo la influencia del núcleo supraquiasmático del hipotálamo, el cual recibe información de la retina acerca de los patrones diarios de luz y oscuridad. La glándula pineal de los humanos tiene un peso cercano a los 150 miligramos y ocupa la depresión entre el [colículo superior](#) y la parte posterior del [cuerpo calloso](#). A pesar de la existencia de conexiones entre la [glándula pineal](#) y el cerebro, aquélla se encuentra fuera de la [barrera hematoencefálica](#) y está inervada principalmente por los nervios simpáticos que proceden de los ganglios cervicales superiores. En [1917](#) se observó *in vitro* que extractos de glándula pineal producía un aclaramiento en la piel de [sapo](#). A finales de los 50, [Lerner](#) y colaboradores aislaron la hormona pineal que producía este efecto a partir de pinealocitos bovinos y describieron su estructura química: 5-metoxi-N-acetilriptamina (melatonina). Si bien durante mucho tiempo se consideró que la melatonina era de origen exclusivamente [cerebral](#), se ha demostrado la biosíntesis del [metoxindol](#) en otros tejidos como la [retina](#), la [glándula harderiana](#), el [hígado](#), el [intestino](#), los [riñones](#), las [adrenales](#), el [timo](#), la [glándula tiroides](#), las [células inmunes](#), el [páncreas](#), los [ovarios](#), el cuerpo [carotídeo](#), la [placenta](#) y el [endometrio](#).

En el [Homo sapiens](#) se produce una síntesis constante de melatonina que disminuye abruptamente hacia los 30 años de edad. Después de la pubertad se produce una calcificación llamada "arenilla del cerebro", que recubre la glándula pineal, pero ésta sigue mandando melatonina. Estudios recientes observan que la melatonina tiene, entre otras funciones (además de la hipnoinductora), la de disminuir la oxidación; por esto los déficits de melatonina casi siempre van acompañados de los siguientes efectos psíquicos: [insomnio](#) y [depresión](#), mientras que, en la metabolización, el déficit de melatonina parecería tener por contraparte una paulatina aceleración del envejecimiento.

Existen alimentos que poseen precursores de la melatonina. Entre éstos los más comunes son: la [avena](#), las [cerezas](#), el [maíz](#), el [vino tinto](#), los [tomates](#), las [patatas](#), las [nueces](#) y el [arroz](#).

## Regulación de liberación de la melatonina

Se vio que el proceso de liberación de melatonina es un proceso de fototransducción, que se estimula en oscuridad a través del ojo enviando señales nerviosas que a través del tracto retinohipotalámico, hace escala por el [núcleo supraquiasmático](#), sale por la médula al [ganglio cervical superior](#), y de allí a la glándula pineal (donde finalmente se produce melatonina). Por tanto, la glándula pineal es un transductor neuroendocrino. La glándula pineal puede detectar algo de luz [[cita requerida](#)] (en los lagartos se puede considerar como un "tercer ojo" rudimentario, sensible a los cambios de luz).

En [peces](#), [anfibios](#) y algunos [reptiles](#) los pinealocitos son sólo células fotorreceptores que responden a la luz a través de su polo receptor y regula la liberación de melatonina a través de un marcapasos intrapineal. En [aves](#) son fotorreceptores intermedios, ya que la melatonina se regula sobre todo por

el núcleo supraquiasmático del [hipotálamo](#). En [mamíferos](#) los pinealocitos son células secretoras y la síntesis de melatonina está regulada por la luz a través del núcleo supraquiasmático (el [marcapasos](#) endógeno de los mamíferos). La forma cónica de estas células desaparece en los mamíferos.

## Factores que modulan la secreción de melatonina

Se pueden dividir en dos grupos bien diferenciados:

- **Ambientales:** [Fotoperíodo](#), estaciones del año, temperatura.
- **Endógenos:** [Estrés](#) y la edad.

Hay tres patrones de secreción de melatonina. El tipo 1 es el que posee el [hámster](#) sirio (un pico brusco); el tipo 2 es propia de la [rata](#) albina y el [humano](#) (un aumento gradual hasta alcanzar el pico de secreción); el tipo 3 es el de la [oveja](#) (un aumento gradual, se alcanza el máximo y se mantiene un tiempo hasta que vuelve a disminuir). La melatonina permite la transducción del mensaje fotoperiódico, informando de si se está de día o de noche, o la estación del año.

## Metabolismo

La [serotonina](#) (5'-hidroxitriptamina) alcanza sus mayores concentraciones en la glándula pineal. Los mayores picos se originan en la oscuridad y los menores en las horas de luz. Eso es porque el paso limitante de la síntesis de melatonina es la enzima NAT (N-acetil transferasa). Esta enzima tiene menores niveles de actividad por el día y mayores por la noche, y es la encargada de pasar la serotonina a N-acetil serotonina. La HMT (hidroxil-indol metil transferasa) acaba el ciclo con la síntesis de melatonina. Una vez que se estimula, el pinealocito segrega melatonina a la [sangre](#), unida a [albúmina](#) (65% de las ocasiones) o libre (35%). La vida media de la serotonina es de 10-15 minutos. Se metaboliza por la sangre, hígado o cerebro, entre las 23:00 y las 7:00 del día siguiente de la producción. En el hígado la 6-OH-melatonina pasa a [sulfato](#) y [glucuronato](#) y va a la [orina](#). En el cerebro pasa a compuestos derivados de la [quinoneimina](#). Las señales hormonales acompañan a las señales nerviosas que llegan a las terminaciones nerviosas del ganglio cervical superior.

## Distribución

La melatonina producida en la glándula pineal actúa como una hormona endocrina, ya que es liberada al torrente circulatorio, mientras que la producida en la retina y en el tracto gastrointestinal actúa como una hormona paracrina.

Los lugares de acción de la melatonina son neurales (hipocampo, hipófisis, hipotálamo, retina, glándula pineal y otros) y no neurales (gónadas, intestino, vasos sanguíneos, células inmunes, y otros).

## Función

Los receptores de la melatonina, son específicos, saturables y reversibles, y los lugares de acción neurales afectan a los ritmos circadianos. Los no neurales afectan a la función reproductora y los periféricos tienen diversas funciones.

Se vio que los tumores pineales llevaban a una pubertad tardía. La glándula pineal inhibe las gónadas. La administración, por tanto, depende de la especie, de la pauta de administración y el momento del tratamiento. La mayoría de los animales tienen ciclos de fertilidad e infertilidad. Hay reproductores de días largos y de días cortos. Los primeros se activan por el aumento de la duración del fotoperíodo, y los segundos por la disminución. La [pinealectomía](#) bloquea los efectos de la luz sobre la función gonadal. La administración de melatonina reproduce el fenómeno en los animales

pinealectomizados. Los reproductores de días cortos tienen su actividad máxima en invierno. Luego la melatonina no es ni progonadal ni antigonadal, sino es una señal cronológica circulante e informa al organismo del momento en que se encuentra (información de calendario); es una interacción neuroendocrino-reproductor. Estudios recientes han concluido que la administración de melatonina en mujeres premenopáusicas produce una mejora significativa en el funcionamiento tiroidal y los niveles de [gonadotropinas](#), así como una restauración de la fertilidad y la menstruación, y previene la depresión asociada con la [menopausia](#).

Los receptores de melatonina parecen ser importantes en los mecanismos de aprendizaje y memoria de ratones, y la melatonina puede alterar los procesos electrofisiológicos asociados con la memoria, como la [potenciación a largo plazo](#) (LTP). Puesto que el [TDAH](#) se suele tratar con metilfenidato [MFD](#) (el cual causa [insomnio](#) en el 54% de los pacientes), la melatonina se administra para reducir este efecto secundario. Muchos estudios clínicos indican que la suplementación con melatonina es un tratamiento efectivo contra las [migrañas](#) y las [cefaleas](#). La melatonina también ha demostrado ser efectiva contra un tipo de depresión, el [Desorden Afectivo Estacional \(SAD\)](#).

La melatonina influye sobre el [sistema inmunológico](#), [sida](#), [cáncer](#), [envejecimiento](#), enfermedades cardiovasculares, cambios de ritmo diarios, sueño, afecciones psiquiátricas. Los cambios de ritmos están asociados al "jet lag" (pasajeros de viajes transoceánicos), trabajadores de turno de noche y [síndrome de retraso de la hora de sueño](#). La melatonina se usa para combatir estos desórdenes del sueño. Se ha comprobado que la melatonina reduce el daño en tejidos debido a [isquemia](#) tanto en [cerebro](#) como en [corazón](#); sin embargo, no ha sido probado en humanos.

Aunque se sabe que la melatonina actúa sobre el sistema inmune, los detalles permanecen confusos. La melatonina tiene receptores en los linfocitos T colaboradores (membrana, citoplasma y núcleo), y producen interleuquina 4, que a su vez provoca la producción de [inmunoglobulina A](#) en las [células B](#). También estimula a los [fagocitos](#) y T citotóxicos. A concentraciones farmacológicas inhibe la formación de radicales libres en fagocitos.

Existen al menos tres razones que avalan la posible eficacia de la melatonina como [adyuvante](#) en la terapia contra el sida.

1. La melatonina modula el sistema inmune.
2. Es un potente [antioxidante](#), a pesar de que su primer sitio de acción son los receptores de melatonina
3. Puede ralentizar la replicación del virus [VIH](#).

La pinealectomía estimula el crecimiento tumoral (pero una persona sana no tiene más posibilidad de tener cáncer). Inyectar melatonina inhibe el crecimiento tumoral. La glándula pineal influye en el [cáncer de mama](#), de [próstata](#) y otros ( en general, cánceres hormonadependientes). Los mejores efectos se consiguen introduciendo concentraciones fisiológicas. En general, se supone que la melatonina influye directamente en el cáncer de mama a través del sistema inmunitario, e indirectamente por el sistema neuroendocrino que a su vez regula el inmunitario. El sistema inmune atacaría las células tumorales desactivándolas. La [vitamina B12](#) promueve la actividad metastásica, por lo que se desaconseja tomarla con un tratamiento contra células tumorales. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar esto.

La disminución de la secreción de melatonina acelera los procesos de envejecimiento. El [timo](#) y la glándula pineal empiezan a envejecer a partir de la pubertad. La melatonina atenúa el daño celular por radicales libres, estimula el sistema inmune, protege el sistema cardiovascular, estabiliza los ritmos biológicos del cuerpo y estimula la producción de la [hormona de crecimiento](#) (GH). Un experimento comprobó que la melatonina aumentaba en un 20% la vida de los ratones (aunque podría ser debido a factores asociados).

## Reloj biológico

En humanos, la melatonina es producida por la [glándula pineal](#), la cual esta localizada en el centro del cerebro, en la superficie dorsal del diencéfalo. La melatonina forma parte del sistema de señales que regulan el ciclo circadiano, pero, es el SNC quien controla el [ciclo circadiano](#) en la mayoría de sus componentes de los sistemas paracrino y endocrino, más que la melatonina en sí.

Normalmente, la producción de melatonina por la glándula pineal es inhibida por la luz y estimulada por la oscuridad. Por esta razón la melatonina ha sido llamada "la hormona de la oscuridad". La secreción de melatonina alcanza su pico en la mitad de la noche, y gradualmente cae durante la segunda mitad de la noche.

La melatonina exógena reajusta la mayoría de ritmos en vertebrados e invertebrados. Incluso, afecta a plantas y organismos unicelulares. La melatonina induce actividad en animales nocturnos y lleva al sueño en los diurnos.

Muchos consumidores de melatonina han experimentado un mayor realismo y frecuencia en sus sueños, y mejora la calidad del mismo.


## Véase también

- [Migraña](#)
- [Sistema inmune](#)

## Bibliografía

- Arendt J, Aldhous M, Wright J. Synchronisation of a disturbed sleep-wake cycle in a blind man by melatonin treatment. *Lancet* 4-2-1988;1(8588):772-773.
- Bellipanni G, Di Marzo F, Blasi F, Di Marzo A (2005). "Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: our personal experience.". *Ann N Y Acad Sci* 1057 (Dec): 393 – 402. [PMID 16399909](#).
- Boutin J, Audinot V, Ferry G, Delagrangé P (2005). "Molecular tools to study melatonin pathways and actions.". *Trends Pharmacol Sci* 26 (8): 412-9. [PMID 15992934](#).
- Caniato R, Filippini R, Piovan A, Puricelli L, Borsarini A, Cappelletti E (2003). "Melatonin in plants.". *Adv Exp Med Biol* 527: 593-7. [PMID 15206778](#).
- Dodick D, Capobianco D (2001). "Treatment and management of cluster headache.". *Curr Pain Headache Rep* 5 (1): 83 – 91. [PMID 11252143](#).
- Gagnier J (2001). "The therapeutic potential of melatonin in migraines and other headache types.". *Altern Med Rev* 6 (4): 383-9. [PMID 11578254](#).
- Hardeland R (2005). "Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance.". *Endocrine* 27 (2): 119-30. [PMID 16217125](#).
- Lewis, Alan (1999). *Melatonin and the Biological Clock*. McGraw-Hill, pp. 7. [ISBN 0-87983-734-9](#).
- Lincoln G, Andersson H, Loudon A (2003). "Clock genes in calendar cells as the basis of annual timekeeping in mammals — a unifying hypothesis.". *J Endocrinol* 179 (1): 1 – 13. [PMID 14529560](#).
- Maestroni G (1999). "Therapeutic potential of melatonin in immunodeficiency states, viral diseases, and cancer.". *Adv Exp Med Biol* 467: 217-26. [PMID 10721059](#).
- Zemlan FP, Mulchahey JJ, Scharf MB, et al. The efficacy and safety of the melatonin agonist beta-methyl-6-chloromelatonin in primary insomnia: a randomized, placebo-controlled, crossover clinical trial. *J Clin Psychiatry*. 2005 Mar;66(3):384-90.

## Enlaces externos

-  [Wikimedia Commons](#) alberga contenido multimedia sobre **Melatonina**. (**página 6**)
- [Melatonina y Depresión](#) Forumclinic, web médica realizada por especialistas del Hospital Clínic de Barcelona
- <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/natural/patient-melatonin.html> (**10**)
- [http://www.dsalud.com/numero83\\_5.htm](http://www.dsalud.com/numero83_5.htm)
- [web de libre acceso sobre Cronobiología en Español](#) (**26**)

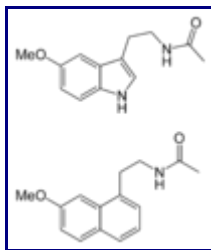
Categorías: [Neurotransmisores](#) [Hormonas peptídicas](#) [Triptaminas](#) [Código ATC N](#) [Cronobiología](#) [Hipnóticos sedantes no benzodiazepínicos](#)

Esta página fue modificada por última vez el 11 jul 2012, a las 04:26.

## Category:Melatonin

### Media in category "Melatonin"

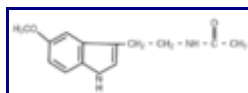
The following 17 files are in this category, out of 17 total.



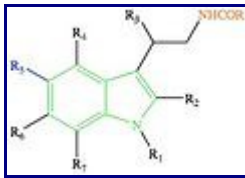
[Agomelatine-vs-melaton...](#) 111 KB



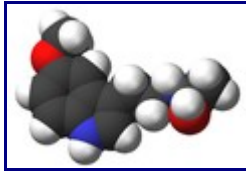
[Biological clock human...](#) 184 KB



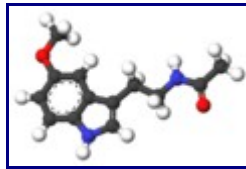
[Formula melatonina.gif](#) 3 KB



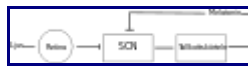
[Melatonin SAR structur...](#) 8 KB



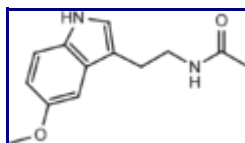
[Melatonin-3d-CPK.png](#) 108 KB



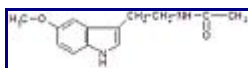
[Melatonin-3d-sticks.png](#) 107 KB



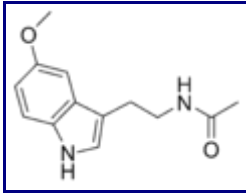
[Melatonin-regulation-s...](#) 2 KB



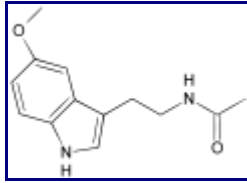
[Melatonin-structure.png](#) 21 KB



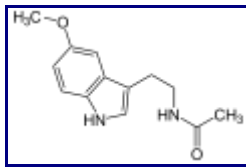
[Melatonin.jpg](#) 8 KB



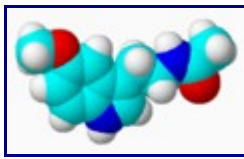
[Melatonin.png](#) 7 KB



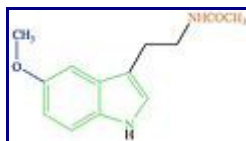
[Melatonin.svg](#) 9 KB



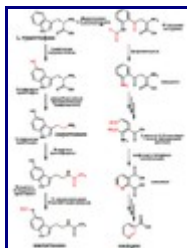
[Melatonin2.svg](#) 14 KB



[Mltnn-3d.png](#) 12 KB



[Structure of melatonin...](#) 7 KB



[Tryptophan metabolism ...](#) 328 KB





[Walgreens Melatonin-20...](#) 2.41 MB



[Walgreens Melatonin.jpg](#) 2.29 MB

Categories: [Hormones of the pineal gland](#) [TiHKAL](#) [Tryptamines](#) [Indole alkaloids](#)

This page was last modified on 7 October 2009, at 21:55.



Un servicio de la [Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.](#)  
[NIH Institutos Nacionales de la Salud](#)

[Página Principal](#) [Sobre MedlinePlus](#) [Índice](#) [FAQs](#) [Contáctenos](#)

Busque en MedlinePlus

[Temas de salud](#) [Medicinas y suplementos](#) [Videos y multimedia](#) [ENGLISH](#)

## Melatonina

[¿Qué es?](#)

[¿Qué tan efectivo es?](#)

[¿Cómo funciona?](#)

[¿Hay preocupación por la seguridad de su uso?](#)

[¿Existen interacciones con medicamentos?](#)

[¿Existen interacciones con hierbas y suplementos?](#)

[¿Existen interacciones con alimentos?](#)

[¿Qué dosis se utiliza?](#)

[Otros nombres](#)

[Metodología](#)

[Referencias](#)

### ¿Qué es?

La melatonina es una hormona que se encuentra en forma natural en el cuerpo. La melatonina que se usa como medicamento generalmente es sintetizada en el laboratorio. Se encuentra más comúnmente disponible en forma de tabletas, pero también se elaboran formas farmacéuticas para colocar entre las encías y la mejilla o bajo la lengua. Esto permite que la melatonina sea absorbida directamente por el cuerpo.

La gente usa la melatonina para ajustar el reloj interno del cuerpo. Se usa para el “jet lag”, para ajustar los ciclos de sueño/vigilia en las personas cuyo horario diario de trabajo cambia (trastorno de cambios de turnos de trabajo) y para ayudar a las personas ciegas a establecer un ciclo de día y de noche.

La melatonina también se usa para el tratamiento de la incapacidad para conciliar el sueño (insomnio); para el síndrome de la fase retrasada de sueño (DSRS); para el insomnio asociado con el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH); el insomnio causado por un tipo de medicamentos llamados bloqueadores beta que se usan para la presión arterial alta; para problemas del sueño en los niños con problemas de desarrollo que incluyen el autismo, la parálisis cerebral y el retraso mental. También se utiliza como una ayuda para dormir después que se discontinúa el uso de los medicamentos llamados benzodiazepinas y para reducir los efectos secundarios que se pueden producir después de dejar de fumar.

Algunas personas usan melatonina para la enfermedad de Alzheimer, para el zumbido de oídos, la depresión, para el síndrome de fatiga crónica (SFC), la fibromialgia, las migrañas y otros dolores de cabeza, para el síndrome del intestino irritable (SII), para la pérdida de masa ósea (osteoporosis), para un trastorno del movimiento llamado diskinesia tardía (TD), para la epilepsia. También se usa como un agente contra el envejecimiento, para la menopausia y para el control de la natalidad.

Otros usos incluyen para el cáncer de mamas, el cáncer del cerebro, el cáncer del pulmón, el cáncer de la próstata, el cáncer de la cabeza, el cáncer del cuello y el cáncer gastrointestinal. La melatonina también se usa para el tratamiento de algunos de los efectos secundarios que ocurren al tratar el cáncer (quimioterapia). Estos incluyen la pérdida de peso, el dolor de los nervios, la debilidad y la reducción en el número de las células encargadas de formar los coágulos (trombocitopenia).

También se utiliza para calmar a la gente antes que se les dé anestesia para una cirugía.

Las formulaciones de melatonina que pueden ser absorbidas entre las encías y la mejilla o bajo la lengua se usan para el insomnio, el trastorno de cambio de turnos de trabajo y para calmar a la gente antes que se les dé anestesia para una cirugía.

A veces la gente aplica melatonina sobre la piel como protección para las quemaduras de sol.

## ¿Qué tan efectivo es?

*Natural Medicines Comprehensive Database* (La Base Exhaustiva de Datos de Medicamentos Naturales) clasifica la eficacia, basada en evidencia científica, de acuerdo a la siguiente escala: Eficaz, Probablemente Eficaz, Posiblemente Eficaz, Posiblemente Ineficaz, Probablemente Ineficaz, Ineficaz, e Insuficiente Evidencia para Hacer una Determinación.

La clasificación de la eficacia para este producto es la siguiente:

### Probablemente eficaz para...

- **Los problemas para dormir en los niños con autismo y retraso mental.** El tomar melatonina por vía oral es una ayuda para los niños y adolescentes con retraso mental, autismo y otros trastornos del sistema nervioso que tienen ciclos inquietos de sueño-vigilia. La melatonina también parece acortar el tiempo que toma a los niños con problemas de desarrollo (parálisis cerebral, autismo, retraso mental) para quedarse dormidos.
- **Los trastornos de sueño en las personas ciegas.**

### Posiblemente eficaz para...

- **El jet lag.** La mayoría de las investigaciones muestran que la melatonina puede mejorar algunos de los síntomas jet lag, tales como el estado de alerta y la falta de coordinación en los movimientos. La melatonina parece también mejorar, en menor grado, otros síntomas del jet lag tales como la somnolencia durante el día y el cansancio. Pero, la melatonina podría no ser eficaz para acortar el tiempo que se demora la gente con jet lag en quedarse dormida.
- **Los problemas para dormir (insomnio).** De acuerdo a un estudio de investigación la melatonina parece ser capaz de acortar el tiempo que toma para quedarse dormido, pero solo en 12 minutos. La melatonina no parece mejorar significativamente la “eficiencia del sueño”, el porcentaje de tiempo que una persona realmente duerme durante el período de tiempo asignado para dormir. Algunas personas dicen que la melatonina los hace dormir mejor. Sin embargo, los resultados experimentales no están de acuerdo con esa afirmación. Hay cierta evidencia que indica que es más probable que la melatonina ayude a las personas de más edad que a la gente joven o a los niños. Esto puede deberse a que la gente de más edad ya tienen menos melatonina en sus cuerpos. Hay cierto interés en saber si la melatonina podría ayudar en los casos de “insomnio secundario”. Esto se refiere a la dificultad para dormir debido a otras afecciones tales como la enfermedad de Alzheimer; la depresión, la esquizofrenia; la hospitalización y el “síndrome de la unidad de cuidados intensivos”, trastornos del sueño que ocurren en la

unidad de cuidados intensivos. Hasta el momento los resultados de las investigaciones sugieren que la melatonina podría no ayudar a reducir el tiempo necesario para quedarse dormido en los casos de insomnio secundario, pero podría mejorar la eficiencia del sueño.

- **Las cefaleas en racimos.** El tomar 10 mg de melatonina por vía oral cada noche podría disminuir el número de dolores de cabeza en racimos. Sin embargo, el tomar 2 mg de melatonina al acostarse no parece funcionar.
- **Reducir la ansiedad antes de una cirugía.** Cuando se usa la melatonina bajo la lengua parece ser tan eficaz como el midazolam, un medicamento de uso convencional, para reducir la ansiedad antes de una cirugía. En algunas personas también parece tener menos efectos secundarios.
- **Ayudar a dormir a la gente anciana después que estos dejan de tomar un tipo de medicamentos llamados benzodiazepinas.** Esto se demostró usando una formulación de liberación controlada de melatonina.
- **Ayudar a disminuir los síntomas en las personas que están dejando de fumar.** Una sola dosis oral de 0.3 mg de melatonina que se toma tres horas y media después de haber dejado de fumar cigarrillos parece reducir la ansiedad, la inquietud, la irritabilidad, la depresión y las ansias de fumar por las próximas 10 horas.
- **El nivel bajo de plaquetas (trombocitopenia).**
- **Mejorar la eficacia de algunos medicamentos para el cáncer que se usan para combatir los tumores en los senos, los pulmones, los riñones, el páncreas, el estómago, el colon, la próstata y también para disminuir algunos efectos secundarios del tratamiento del cáncer.**
- **Disminuir los síntomas de un trastorno de movimiento llamado diskinesia tardía (DT).**
- **Disminuir las quemaduras de sol cuando se aplica a la piel en forma de crema antes de salir al sol.**

### Posiblemente ineficaz para...

- **Ajustar el horario de sueño en las personas que hacen trabajo de turno.**

### Probablemente ineficaz para...

- **La depresión.** Hay también la preocupación de que en algunas personas la melatonina podría empeorar los síntomas.

### Insuficiente evidencia para hacer una determinación para...

- **La epilepsia.** Hay cierta evidencia que indica que el tomar melatonina al acostarse puede reducir el número y la duración de las convulsiones en los niños con epilepsia. Pero la melatonina debe usarse con cuidado, ya que en algunas personas la melatonina puede aumentar el número de convulsiones.
- **Los síntomas de la menopausia.** Algunas investigaciones sugieren que la melatonina no alivia los síntomas de la menopausia. Sin embargo, la melatonina en combinación con isoflavonas de soja podría ayudar con los síntomas psicológicos asociados con la menopausia.
- **Los trastornos de sueño asociados con el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH).** Algunas investigaciones sugieren que la melatonina podría mejorar el insomnio en los niños con TDAH que están tomando estimulantes. Pero la mejora del sueño no parece disminuir los síntomas del TDAH.
- **Los dolores de cabeza de migraña.** Hay cierta evidencia que sugiere que el tomar melatonina todas las noches antes de acostarse puede prevenir tener episodios de dolores de cabeza de migraña. Cuando los dolores de cabeza ocurren, estos son más leves y se pasan

más rápido. Algunas investigaciones sugieren que la producción de melatonina podría estar alterada en las personas con migrañas.

- **El insomnio producido por medicamentos que se usan para la presión arterial alta (bloqueadores beta).**
- **El dolor de cabeza caracterizado por un dolor agudo súbito (dolor de cabeza idiopático agudo).**
- **El zumbido de oídos (tinitos).**
- **El síndrome de fatiga crónica (SFC).**
- **La osteoporosis.**
- **El síndrome del intestino irritable.**
- **El control de la natalidad.**
- **La fibromialgia.**
- **El envejecimiento.**
- **Otras afecciones.**

Se necesita más evidencia para aprobar la melatonina para estos usos.

## ¿Cómo funciona?

El papel principal de la melatonina en el cuerpo es regular los ciclos de día y de noche o los ciclos de sueño-vigilia. La oscuridad hace que el cuerpo produzca más melatonina, lo que le da la señal al cuerpo para que se prepare para dormir. La luz disminuye la producción de melatonina lo que le da la señal al cuerpo para que se prepare para estar despierto. Algunas personas que tienen problemas para dormir tienen bajos niveles de melatonina. Se piensa que tomar suplementos de melatonina podría ayudarles a dormir.

## ¿Hay preocupación por la seguridad de su uso?

La melatonina es **PROBABLEMENTE SEGURA** para la mayoría de las personas cuando se toma por vía oral a corto plazo o cuando se aplica a la piel. Puede causar algunos efectos secundarios que incluyen dolor de cabeza, síntomas de depresión por un tiempo corto, somnolencia durante el día, mareos, calambres estomacales e irritabilidad. No maneje o use maquinarias por 4 o 5 horas después de tomar melatonina.

### Advertencias y precauciones especiales:

**Embarazo y lactancia:** La melatonina **POSIBLEMENTE NO ES SEGURA** durante el embarazo. No la use. La melatonina podría también interferir con la ovulación, haciendo más difícil quedar embarazada.

No se sabe lo suficiente sobre la seguridad de usar la melatonina cuando se está amamantando. Es mejor no usarla.

**Niños:** La melatonina no debería ser usada por la mayoría de los niños. **POSIBLEMENTE NO ES SEGURA.** Debido a los efectos que tiene sobre otras hormonas, la melatonina podría interferir en el desarrollo durante la adolescencia.

**La presión arterial alta:** La melatonina puede aumentar la presión sanguínea en las personas que están tomando algunos medicamentos para controlar la presión sanguínea. Evite usarla.

**Diabetes:** La melatonina podría aumentar el azúcar en la sangre en las personas con diabetes. Controle con cuidado su azúcar en la sangre si tiene diabetes y toma melatonina.

**Depresión:** La melatonina puede empeorar los síntomas de la depresión.

**Convulsiones:** El usar melatonina podría aumentar el riesgo de tener una convulsión.

## ¿Existen interacciones con medicamentos?

### Serias

#### No tome esta combinación

##### **Medicamentos Sedantes (Depresores del SNC)**

La melatonina podría producir somnolencia. Los medicamentos que producen somnolencia se llaman sedantes. El tomar melatonina junto con medicamentos sedantes podría producir demasiada somnolencia.

Algunos de los medicamentos sedantes incluyen clonazepam (Klonopin), lorazepam (Ativan), fenobarbital (Donnatal), zolpidem (Ambien) y otros.

### Moderadas

#### Tenga cuidado con esta combinación

##### **Cafeína**

La cafeína podría disminuir los niveles de melatonina en el cuerpo. El tomar melatonina junto con cafeína podría disminuir la eficacia de los suplementos de melatonina.

##### **Fluvoxamina (Luvox)**

El tomar fluvoxamina (Luvox) puede aumentar la cantidad de melatonina que es absorbida por el cuerpo. El tomar melatonina junto con fluvoxamina (Luvox) podría aumentar los efectos y efectos secundarios de la melatonina.

##### **Medicamentos para diabetes (Antidiabéticos)**

La melatonina podría aumentar el azúcar en la sangre. Los medicamentos para la diabetes se usan para bajar el nivel de azúcar en la sangre. Al aumentar la cantidad de azúcar en la sangre, la melatonina podría disminuir la eficacia de los medicamentos para la diabetes. Controle de cerca su nivel de azúcar en la sangre. Puede que sea necesario cambiar la dosis de su medicamento para la diabetes.

Algunos de los medicamentos usados para la diabetes incluyen glimipirida (Amaryl), gliburida (Diabeta, Glynase PresTab, Micronase), insulina, pioglitazona (Actos), rosiglitazona (Avandia), clorpropamida (Diabinese), glipizida (Glucotrol), tolbutamida (Orinase) y otros.

##### **Medicamentos que debilitan el sistema inmunológico (Inmunosupresores)**

La melatonina podría aumentar la actividad del sistema inmunológico. El tomar melatonina junto con algunos medicamentos que debilitan el sistema inmunológico podría disminuir la eficacia de los medicamentos que debilitan el sistema inmunológico.

Algunos de los medicamentos que debilitan el sistema inmunológico incluyen azatioprina (Imuran), basiliximab (Simulect), ciclosporina (Neoral, Sandimmune), daclizumab (Zenapax), muromonab-CD3 (OKT3, Orthoclone OKT3), micofenolato (CellCept), tacrolimus (FK506, Prograf), sirolimus

(Rapamune), prednisona (Deltasone, Orasone), corticosteroides (glucocorticoids) y otros.

### **Medicamentos que retardan la coagulación sanguínea (Anticoagulantes / fármacos Antiplaquetarios)**

La melatonina podría retardar la coagulación sanguínea. El tomar melatonina junto con medicamentos que también disminuyen la coagulación podría aumentar las posibilidades de formación de hematomas y de pérdida de sangre.

Algunos medicamentos que retardan la coagulación sanguínea incluyen aspirina, clopidrogel (Plavix), diclofenac (Voltaren, Cataflam, otros), ibuprofeno (Advil, Motrin, otros), naproxeno (Anaprox, Naprosyn, otros), dalteparina (Fragmin), enoxaparina (Lovenox), heparina, warfarina (Coumadin) y otros.

### **Medicamentos Sedantes (Benzodiazepinas)**

La melatonina podría producir somnolencia. Los medicamentos que producen somnolencia se llaman sedantes. El tomar melatonina junto con medicamentos sedantes podría producir demasiada somnolencia.

Algunos de estos medicamentos sedantes incluyen clonazepam (Klonopin), diazepam (Valium), lorazepam (Ativan) y otros.

### **Nifedipina GITS (Procardia XL)**

La nifedipina GITS (Procardia XL) se usa para bajar la presión sanguínea. El tomar melatonina podría disminuir la eficacia de la nifedipina GITS (Procardia XL) para bajar la presión sanguínea.

### **Píldoras anticonceptivas**

El cuerpo produce melatonina. Las píldoras anticonceptivas parecen aumentar la cantidad de melatonina que el cuerpo produce. El tomar melatonina junto con píldoras anticonceptivas podría aumentar demasiado la cantidad de melatonina en el cuerpo.

Algunas de las píldoras anticonceptivas incluyen etinil estradiol y levonorgestrel (Triphasil), etinil estradiol y noretindrona (Ortho-Novum 1/35, Ortho-Novum 7/7/7) y otras.

### **Verapamil (Calan, Covera, Isoptin, Verelan)**

El cuerpo descompone la melatonina para eliminarla. El verapamil (Calan, Covera, Isoptin, Verelan) puede aumentar la rapidez con que el cuerpo elimina la melatonina. El tomar melatonina junto con verapamil (Calan, Covera, Isoptin, Verelan) podría disminuir la eficacia de la melatonina.

## **Menores**

### **Preste atención a esta combinación**

#### **Flumazenil (Romazicom)**

El flumazenil (Romazicom) podría disminuir los efectos de la melatonina. Aún no está claro por qué se produce esta interacción. El tomar flumazenil (Romazicom) junto con melatonina podría disminuir la eficacia de la melatonina.

## **¿Existen interacciones con hierbas y suplementos?**

### **Hierbas y Suplemento que podrían retardar la coagulación sanguínea**

En algunas personas la melatonina podría aumentar los efectos de las hierbas que retardan la

coagulación sanguínea y podría aumentar las posibilidades de formación de hematomas y de pérdida de sangre. Estas hierbas incluyen angélica, clavos de olor, salvia miltiorrhiza, ajo, jengibre, ginkgo, ginseng Panax, trébol rojo, sauce y otras.

### **Hierbas y Suplementos con propiedades para producir sueño (sedantes)**

El usar melatonina junto con hierbas que tienen propiedades sedantes podría aumentar los efectos y efectos secundarios de la melatonina. Algunas de estos suplementos incluyen el 5-HTP, el cálamo, la amapola Californiana, la hierba gatera, el lúpulo, el chijol, la kava, la hierba de San Juan, la escularia, la valeriana, la yerba mansa y otras.

### **¿Existen interacciones con alimentos?**

No se conoce ninguna interacción con alimentos.

### **¿Qué dosis se utiliza?**

Las siguientes dosis se han estudiado en investigaciones científicas:

#### **POR VÍA ORAL:**

- Para el insomnio:
  - La dosis típica es de 0.3-5 mg al acostarse.
  - En los niños que tienen insomnio debido al retraso para conciliar el sueño se da 5 mg de melatonina diarios a la 6 de la tarde.
  - En los niños con trastornos en el desarrollo (incluyendo la parálisis cerebral, el autismo y el retraso mental) se da 5 mg de melatonina diarios a las 8:00 de la noche. Se han usado preparaciones tanto de liberación inmediata como de liberación sostenida.
- Para el jet lag: Comúnmente se toma 0.5-5 mg al acostarse en el día de llegada al destino del viaje y se continúa por 2 a 5 días. A menudo, se usan dosis bajas de 0.5-3 mg para evitar las propiedades hipnóticas de las dosis más altas de 4-5 mg.
- Para la diskinesia tardía (DT): Se dan 10 mg de una formulación de liberación controlada.
- Para el tratamiento de tumores sólidos y en combinación con los tratamientos tradicionales: Se usa entre 10-50 mg junto con la radioterapia, quimioterapia o interleukina 2 (IK-2). Típicamente la melatonina se empieza 7 días antes del comienzo de la quimioterapia y se continúa a lo largo de él hasta completar el tratamiento.
- Para el tratamiento del cáncer de la próstata que se ha propagado a otros sitios (cáncer metastaseado) y es resistente al uso de la triptorelina sola: Se toman 20 mg al día en combinación con 3.75 mg de triptorelina que se inyecta en los músculos cada 28 días.
- Para la prevención y el tratamiento de la disminución de las células encargadas de la formación de coágulos (trombocitopenia) debido al tratamiento para el cáncer: Se toma 20 mg en la noche.
- Para la discontinuación del uso de las benzodiazepinas en las personas de edad con insomnio: Se toma 2 mg de melatonina de liberación controlada al acostarse por 6 semanas (la dosis de la benzodiazepina se disminuye en un 50% durante la segunda semana, en un 75% durante la tercera y cuarta semana y se discontinúa durante la quinta y sexta semana) y se continúa por hasta 6 meses.
- Para la prevención de las cefaleas en racimos: Se usa una dosis de 10 mg en la noche.
- Para reducir la ansiedad en los adultos antes de una cirugía: Se usa 0.05 mg/kg debajo de la lengua.



- Para reducir los síntomas de abstinencia de la nicotina: Se toman 0.3 mg por vía oral tres horas y media después de dejar de fumar.

## Otros nombres

MEL, Melatonina, Mélatonine, MLT, N-acetyl-5-methoxytryptamine, N-Acétyl-5-Méthoxytryptamine, Pineal Hormone.

## Metodología

Para saber más sobre cómo este artículo fue escrito, refiérase a la [metodología](#) de la *Base exhaustiva de datos de medicamentos naturales*.

## Referencias

1. Saha L, Malhotra S, Rana S, et al. A preliminary study of melatonin in irritable bowel syndrome. [J Clin Gastroenterol 2007;41:29-32.](#)
2. Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, et al. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. [J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006;45:512-9.](#)
3. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. [J Gen Intern Med 2005;20:1151-8.](#)
4. van Heukelom RO, Prins JB, Smits MG, Bleijenberg G. Influence of melatonin on fatigue severity in patients with chronic fatigue syndrome and late melatonin secretion. [Eur J Neurol 2006;13:55-60.](#)
5. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. [BMJ 2006;332:385-93.](#)
6. Song GH, Leng PH, Gwee KA, et al. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised double blind placebo controlled study. [Gut 2005;54:1402-7.](#)
7. Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, et al. Melatonin for treatment of sleep disorders. Summary, Evidence Report/Technology Assessment #108. (Prepared by the Univ of Alberta Evidence-based Practice Center, under Contract#290-02-0023.) AHRQ Publ #05-E002-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research & Quality. November 2004.
8. Peres MFP, Zukerman E, da Cunha Tanuri F, et al. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. [Neurology 2004;63:757.](#)
9. Secreto G, Chiechi LM, Amadori A, et al. Soy isoflavones and melatonin for the relief of climacteric symptoms: a multicenter, double-blind, randomized study. [Maturitas 2004;47:11-20.](#)
10. Pei Z, Pang SF, Cheung RT. Administration of melatonin after onset of ischemia reduces the volume of cerebral infarction in a rat middle cerebral artery occlusion stroke model. [Stroke 2003;34:770-5.](#)
11. Lewy AJ, Bauer VK, Cutler NL, Sack RL. Melatonin treatment of winter depression: a pilot study. [Psychiatry Res 1998;77:57-61.](#)
12. Tjon Pian Gi CV, Broeren JP, Starreveld JS, A Versteegh FG. Melatonin for treatment of sleeping disorders in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a preliminary open label study. [Eur J Pediatr 2003;162:554-5.](#)
13. Leman ES, Sicken BF, Zimmer S, Anderson KW. Studies of the interactions between melatonin and 2 Hz, 0.3 mT PEMF on the proliferation and invasion of human breast cancer cells. [Bioelectromagnetics 2001;22:178-84.](#)
14. Nickelsen T, Lang A, Bergau L. The effect of 6-, 9- and 11-hour time shifts on

- circadian rhythms: adaptation of sleep parameters and hormonal patterns following the intake of melatonin or placebo. *Adv Pineal Res* 1991;5:303-6.
15. Sener G, Satiroglu H, Kabasakal L, et al. The protective effect of melatonin on cisplatin nephrotoxicity. [Fundam Clin Pharmacol 2000;14:553-60.](#)
  16. Tooley GA, Armstrong SM, Norman TR, Sali A. Acute increases in night-time plasma melatonin levels following a period of meditation. [Biol Psychol 2000;53:69-78.](#)
  17. Nathan PJ, Wyndham EL, Burrows GD, Norman TR. The effect of gender on the melatonin suppression by light: a dose response relationship. [J Neural Transm 2000;107:271-9.](#)
  18. Molina-Carballo A, Munoz-Hoyos A, Reiter RJ, et al. Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant therapy in a child with severe myoclonic epilepsy: two years' experience. [J Pineal Res 1997;23:97-105.](#)
  19. Fauteck J, Schmidt H, Lerchl A, et al. Melatonin in epilepsy: first results of replacement therapy and first clinical results. [Biol Signals Recept 1999;8:105-10.](#)
  20. Stewart LS. Endogenous melatonin and epileptogenesis: facts and hypothesis. [Int J Neurosci 2001;107:77-85.](#)
  21. Williamson BL, Tomlinson AJ, Mishra PK, et al. Structural characterization of contaminants found in commercial preparations of melatonin: similarities to case-related compounds from L-tryptophan associated with eosinophilia-myalgia syndrome. [Chem Res Toxicol 1998;11:234-40.](#)
  22. Williamson BL, Tomlinson AJ, Naylor S, Gleich GJ. Contaminants in commercial preparations of melatonin. [Mayo Clin Proc 1997;72:1094-5.](#)
  23. Burgess HJ, Sletten T, Savic N, et al. Effects of bright light and melatonin on sleep propensity, temperature, and cardiac activity at night. [J Appl Physiol 2001;91:1214-22.](#)
  24. Cagnacci A, Arangino S, Renzi A, et al. Influence of melatonin administration on glucose tolerance and insulin sensitivity of postmenopausal women. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 2001;54:339-46.](#)
  25. Cuzzocrea S, Reiter RJ. Pharmacological action of melatonin in shock, inflammation and ischemia/reperfusion injury. [Eur J Pharmacol 2001;426:1-10.](#)
  26. Hill SM, Collins A, Kiefer TL. The modulation of oestrogen receptor-alpha activity by melatonin in MCF-7 human breast cancer cells. [Eur J Cancer 2000;36\(Suppl 4\):117-8.](#)
  27. Poeggeler B, Miravalle L, Zagorski MG, et al. Melatonin reverses the profibrillogenic activity of apolipoprotein E4 on the Alzheimer amyloid Abeta peptide. [Biochemistry 2001;40:14995-5001.](#)
  28. Andrade C, Srihari BS, Reddy KP, Chandramma L. Melatonin in medically ill patients with insomnia: a double-blind, placebo-controlled study. [J Clin Psychiatry 2001;62:41-5.](#)
  29. Smits MG, Nagtegaal EE, van der Heijden J, et al. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. [J Child Neurol 2001;16:86-92.](#)
  30. Dodge NN, Wilson GA. Melatonin for treatment of sleep disorders in children with developmental disabilities. [J Child Neurol 2001;16:581-4.](#)
  31. Stone BM, Turner C, Mills SL, Nicholson AN. Hypnotic activity of melatonin. [Sleep 2000;23:663-9.](#)
  32. Williams G, Waterhouse J, Mugarza J, et al. Therapy of circadian rhythm disorders in chronic fatigue syndrome: no symptomatic improvement with melatonin or phototherapy. [Eur J Clin Invest 2002;32:831-7.](#)
  33. Cagnacci A, Zanni AL, Veneri MG, et al. Influence of exogenous melatonin on catecholamine levels in postmenopausal women prior and during oestradiol replacement. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 2000;53:367-72.](#)
  34. Golombek DA, Escolar E, Burin LJ, et al. Chronopharmacology of melatonin: inhibition by benzodiazepine antagonism. [Chronobiol Int 1992;9:124-31.](#)

35. Pringsheim T, Magnoux E, Dobson CF, et al. Melatonin as adjunctive therapy in the prophylaxis of cluster headache: a pilot study. [Headache 2002;42:787-92.](#)
36. Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA, et al. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. [Clin Rheumatol 2000;19:9-13.](#)
37. Papezova H, Yamamoto A, Nedvidkova J. Pain modulation role of melatonin in eating disorders. [Eur Psychiatry 2001;16:68-70.](#)
38. Peled N, Shorer Z, Peled E, Pillar G. Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders. [Epilepsia 2001;42:1208-10.](#)
39. Sandyk R. Melatonin and petit-mal epilepsy: an hypothesis. [Int J Neurosci 1992;65:83-90.](#)
40. Sandyk R, Tsagas N, Anninos PA. Melatonin as a proconvulsive hormone in humans. [Int J Neurosci 1992;63:125-35.](#)
41. Schapel GJ, Beran RG, Kennaway DL, et al. Melatonin response in active epilepsy. [Epilepsia 1995;36:75-8.](#)
42. Munoz-Hoyos A, Sanchez-Forte M, Molina-Carballo A, et al. Melatonin's role as an anticonvulsant and neuronal protector: experimental and clinical evidence. [J Child Neurol 1998;13:501-9.](#)
43. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. [Cochrane Database Syst Rev 2002;2:CD001520.](#)
44. Lewy AJ, Ahmed S, Jackson JM, Sack RL. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. [Chronobiol Int 1992;9:380-92.](#)
45. Suhner A, Schlagenhaut P, Johnson R, et al. Comparative study to determine the optimal melatonin dosage form for the alleviation of jet lag. [Chronobiol Int 1998;15:655-66.](#)
46. Nishiyama K, Yasue H, Moriyama Y, et al. Acute effects of melatonin administration on cardiovascular autonomic regulation in healthy men. [Am Heart J 2001;141:E9.](#)
47. Briggs, Freeman, Yafee. Update Drugs in Pregnancy and Lactation. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
48. Djeridane Y, Touitou Y. Chronic diazepam administration differentially affects melatonin synthesis in rat pineal and Harderian glands. [Psychopharmacology \(Berl\) 2001;154:403-7.](#)
49. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for preventing and treating jet lag. [Cochrane Database Syst Rev 2001;\(1\):CD001520.](#)
50. Lissoni P, Paolorossi F, Ardizzoia A, et al. 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.](#)
51. Naylor S, Gleich GJ. Over-the-counter melatonin products and contamination. [Am Fam Physician 1999;59:284, 287-8.](#)
52. Wright KP Jr, Myers BL, Plenzler SC, et al. Acute effects of bright light and caffeine on nighttime melatonin and temperature levels in women taking and not taking oral contraceptives. [Brain Res 2000;873:310-7.](#)
53. Wurtman RJ. Age-related decreases in melatonin secretion--clinical consequences. [J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2135-6.](#)
54. Sivan Y, Laudon M, Kuint J, Zisapel N. Low melatonin production in infants with a life-threatening event. [Dev Med Child Neurol 2000;42:487-91.](#)
55. Hartter S, Grozinger M, Weigmann H, et al. Increased bioavailability of oral melatonin after fluvoxamine coadministration. [Clin Pharmacol Ther 2000;67:1-6.](#)
56. Bazil CW, Short D, Crispin D, Zheng W. Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures. [Neurology 2000;55:1746-8.](#)
57. Sheldon SH. Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. [Lancet 1998;351:1254.](#)

58. Mishima K, Okawa M, Shimizu T, Hishikawa Y. Diminished melatonin secretion in the elderly caused by insufficient environmental illumination. [J Clin Endocrinol Metab 2001;86:129-34.](#)
59. Salti R, Galluzzi F, Bindi G, et al. Nocturnal melatonin patterns in children. [J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2137-44.](#)
60. Shamir E, Laudon M, Barak Y, et al. Melatonin improves sleep quality of patients with chronic schizophrenia. [J Clin Psychiatry 2000;61:373-7.](#)
61. Nagtegaal JE, Laurant MW, Kerkhof GA, et al. Effects of melatonin on the quality of life in patients with delayed sleep phase syndrome. [J Psychosom Res 2000;48:45-50.](#)
62. Kumar AM, Tims F, Cruess DG, et al. Music therapy increases serum melatonin levels in patients with Alzheimer's disease. [Altern Ther Health Med 1999;5:49-57.](#)
63. Shilo L, Dagan Y, Smorjick Y, et al. Effect of melatonin on sleep quality of COPD intensive care patients: a pilot study. [Chronobiol Int 2000;17:71-6.](#)
64. Kovacs J, Brodner W, Kirchlechner V, et al. Measurement of urinary melatonin: a useful tool for monitoring serum melatonin after its oral administration. [J Clin Endocrinol Metab 2000;85:666-70.](#)
65. Jones MP, Melan MA, Witt-Enderby PA. Melatonin decreases cell proliferation and transformation in a melatonin receptor-dependent manner. [Cancer Lett 2000;151:133-43.](#)
66. Lissoni P, Cazzaniga M, Tancini G, et al. Reversal of clinical resistance to LHRH analogue in metastatic prostate cancer by the pineal hormone melatonin: efficacy of LHRH analogue plus melatonin in patients progressing on LHRH analogue alone. [Eur Urol 1997;31:178-81.](#)
67. Shamir E, Barak Y, Shalman I, et al. Melatonin treatment for tardive dyskinesia: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. [Arch Gen Psychiatry 2001;58:1049-52.](#)
68. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM, et al. Melatonin treatment for age-related insomnia. [J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4727-30.](#)
69. Lissoni P, Barni S, Meregalli S, et al. 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.](#)
70. Erren TC, Piekarski C. Does winter darkness in the arctic protect against cancer? The melatonin hypothesis revisited. [Med Hypotheses 1999;53:1-5.](#)
71. Kliukiene J, Tynes T, Andersen A. Risk of breast cancer among Norwegian women with visual impairment. [Br J Cancer 2001;84:397-9.](#)
72. Lissoni P, Barni S, Mandala M, et al. Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumor patients with poor clinical status. [Eur J Cancer 1999;35:1688-92.](#)
73. Brun J, Claustrat B, Saddier P, Chazot G. Nocturnal melatonin excretion is decreased in patients with migraine without aura attacks associated with menses. [Cephalalgia 1995;15:136-9.](#)
74. Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, et al. Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. [N Engl J Med 2000;343:1070-7.](#)
75. Grozinger M, Hartter S, Wang X, et al. Fluvoxamine strongly inhibits melatonin metabolism in a patient with low-amplitude melatonin profile. [Arch Gen Psychiatry 2000 Aug;57:812-3.](#)
76. von Bahr C, Ursing C, Yasui N, et al. Fluvoxamine but not citalopram increases serum melatonin in healthy subjects – an indication that cytochrome P450 CYP1A2 and CYP2C19 hydroxylate melatonin. [Eur J Clin Pharmacol 2000;56:123-7.](#)
77. Drago F, Busa L. Acute low doses of melatonin restore full sexual activity in impotent male rats. [Brain Res 2000;878:98-104.](#)
78. Spitzer RL, Terman M, Williams JBW, et al. Jet lag: Clinical features, validation of a

- new syndrome-specific scale, lack of response to melatonin in a randomized, double-blind trial. [Am J Psychiatry 1999;156:1392-6.](#)
79. Lusardi P, et al. Cardiovascular effects of melatonin in hypertensive patients well controlled by nifedipine: a 24-hour study. [Br J Clin Pharmacol 2000;49:423-7.](#)
80. Fetrow CW, Avila JR. Professional's Handbook of Complementary & Alternative Medicines. 1st ed. Springhouse, PA: Springhouse Corp., 1999.
81. Lissoni P, Paolorossi F, Tancini G, et al. A phase II study of tamoxifen plus melatonin in metastatic solid tumour patients. [Br J Cancer 1996;74:1466-8.](#)
82. Bubis M, Zisapel N. Modulation by melatonin of protein secretion from melanoma cells: is cAMP involved? [Molecular and Cellular Endocrinology 1995;112:169-73.](#)
83. Lissoni P, Barni S, Tancini G, 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.](#)
84. Lissoni P, Barni S, Cazzaniga M, et al. 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.](#)
85. Hartter S, Grozinger M, Weigmann H, et al. Increased bioavailability of oral melatonin after fluvoxamine coadministration. [Clin Pharmacol Ther 2000;67:1-6.](#)
86. Dreher F, Denig N, Gabard B, et al. Effect of topical antioxidants on UV-induced erythema formation when administered after exposure. [Dermatol 1999;198:52-5.](#)
87. Dreher F, Gabard B, Schwindt DA, Maibach HI. Topical melatonin in combination with vitamins E and C protects skin from ultraviolet-induced erythema: a human study in vivo. [Br J Dermatol 1998;139:332-9.](#)
88. Roth JA, Kim B-G, Lin W-L, et al. Melatonin promotes osteoblast differentiation and bone formation. [J Biol Chem 1999;274:22041-7.](#)
89. Lissoni P. Modulation of anticancer cytokines IL-2 and IL-12 by melatonin and the other pineal indoles 5-methoxytryptamine and 5-methoxytryptophol in the treatment of human neoplasms. [Ann N Y Acad Sci 2000;917:560-7.](#)
90. Lissoni P, Giani L, Zerbini S, et al. Biotherapy with the pineal immunomodulating hormone melatonin versus melatonin plus Aloe vera in untreatable advanced solid neoplasms. [Nat Immun 1998;16:27-33.](#)
91. Lissoni P, Bucovec R, Bonfanti A, et al. Thrombopoietic properties of 5-methoxytryptamine plus melatonin versus melatonin alone in the treatment of cancer-related thrombocytopenia. [J Pineal Res 2001;30:123-6.](#)
92. Lissoni P, Tancini G, Barni S, et al. Treatment of cancer chemotherapy-induced toxicity with the pineal hormone melatonin. [Support Care Cancer 1997;5:126-9.](#)
93. Bellipanni G, Bianchi P, Pierpaoli W, et al. Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: a randomized and placebo controlled study. [Exp Gerontol 2001;36:297-310.](#)
94. Zhdanova IV, Piotrovskaya VR. Melatonin treatment attenuates symptoms of acute nicotine withdrawal in humans. [Pharmacol Biochem Behavior 2000;67:131-5.](#)
95. Zeitzer JM, Daniels JE, Duffy JF, et al. Do plasma melatonin concentrations decline with age? [Am J Med 1999;107:432-6.](#)
96. Stoschitzky K, Sakotnik A, Lercher P, et al. Influence of beta-blockers on melatonin release. [Eur J Clin Pharmacol 1999;55:111-5.](#)
97. Forsling ML, Wheeler MJ, Williams AJ. The effect of melatonin administration on pituitary hormone secretion in man. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 1999;51:637-42.](#)
98. Ebadi M, Govitrapong P, Phansuwan-Pujito P, et al. Pineal opioid receptors and analgesic action of melatonin. [J Pineal Res 1998;24:193-200.](#)
99. Meeking DR, Wallace JD, Cuneo RC, et al. Exercise-induced GH secretion is

- enhanced by the oral ingestion of melatonin in healthy adult male subjects. [Eur J Endocrinol 1999;141:22-6.](#)
100. Frascini F, Cesarani A, Alpini D, et al. Melatonin influences human balance. [Biol Signals Recept 1999;8:111-9.](#)
101. Nathan PJ, Burrows GD, Norman TR. The effect of age and pre-light melatonin concentration on the melatonin sensitivity to dim light. [Int Clin Psychopharmacol 1999;14:189-92.](#)
102. Arendt J. Melatonin. [BMJ 1996;312:1242-3.](#)
103. Brzezinski A. Melatonin in humans. [N Engl J Med 1997;336:186-95.](#)
104. Avery D, Lenz M, Landis C. Guidelines for prescribing melatonin. [Ann Med 1998;30:122-30.](#)
105. Jan JE, Freeman RD, Fast DK. Melatonin treatment of sleep-wake cycle disorders in children and adolescents. [Dev Med Child Neurol 1999;41:491-500.](#)
106. Fischer T, Bangha E, Elsner P, et al. Suppression of UV-induced erythema by topical treatment with melatonin. Influence of the application time point. [Biol Signals Recept 1999;8:132-5.](#)
107. Bangha E, Elsner P, Kistler GS. Suppression of UV-induced erythema by topical treatment with melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine). Influence of the application time point. [Dermatology 1997;195:248-52.](#)
108. Leibenluft E, Feldman-Naim S, Turner EH, et al. Effects of exogenous melatonin administration and withdrawal in five patients with rapid-cycling bipolar disorder. [J Clin Psychiatry 1997;58:383-8.](#)
109. Carman JS, Post RM, Buswell R, et al. Negative effects of melatonin on depression. [Am J Psychiatry 1976;133:1181-1186.](#)
110. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Morabito C, et al. Effects of low oral doses of melatonin, given 2-4 hours before habitual bedtime, on sleep in normal young humans. [Sleep 1996;19:423-31.](#)
111. Nave R, Peled R, Lavie P. Melatonin improves evening napping. [Eur J Pharmacol 1995;275:213-6.](#)
112. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, et al. Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. [Clin Pharmacol Ther 1995;57:552-8.](#)
113. Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ, et al. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. [Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:1824-8.](#)
114. Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. [Lancet 1995;346:541-4.](#)
115. Waldhauser F, Saletu B, Trinchard-Lugan I. Sleep laboratory investigations on hypnotic properties of melatonin. [Psychopharmacology \(Berl\) 1990;100:222-6.](#)
116. Dagan Y, Zisapel N, Nof D, et al. Rapid reversal of tolerance to benzodiazepine hypnotics by treatment with oral melatonin: a case report. [Eur Neuropsychopharmacol 1997;7:157-60.](#)
117. Skene DJ, Lockley SW, Arendt J. Melatonin in circadian sleep disorders in the blind. [Biol Signals Recept 1999;8:90-5.](#)
118. O'Callaghan FJ, Clarke AA, Hancock E, et al. Use of melatonin to treat sleep disorders in tuberous sclerosis. [Dev Med Child Neurol 1999;41:123-6.](#)
119. Jan JE, O'Donnell ME. Use of melatonin in the treatment of paediatric sleep disorders. [J Pineal Res 1996;21:193-9.](#)
120. Lancioni GE, O'Reilly MF, Basili G. Review of strategies for treating sleep problems in persons with severe or profound mental retardation or multiple handicaps. [Am J Ment Retard 1999;104:170-86.](#)
121. Palm L, Blennow G, Wetterberg L. Long-term melatonin treatment in blind children and young adults with circadian sleep-wake disturbances. [Dev Med Child Neurol](#)

- [1997;39:319-25.](#)
122. Commentz JC, Uhlig H, Henke A, et al. Melatonin and 6-hydroxymelatonin sulfate excretion is inversely correlated with gonadal development in children. [Horm Res 1997;47:97-101.](#)
  123. Cavallo A, Ritschel WA. Pharmacokinetics of melatonin in human sexual maturation. [J Clin Endocrinol Metab 1996;81:1882-6.](#)
  124. Nordlund JJ, Lerner AB. The effects of oral melatonin on skin color and on the release of pituitary hormones. [J Clin Endocrinol Metab 1977;45:768-74.](#)
  125. Pierce A. The American Pharmaceutical Association Practical Guide to Natural Medicines. New York: The Stonesong Press, 1999:19.
  126. Luboshitzky R, Wagner O, Lavi S, et al. Abnormal melatonin secretion in hypogonadal men: the effect of testosterone treatment. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 1997;47:463-9.](#)
  127. Haimov I, Lavie P, Laudon M, et al. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. [Sleep 1995;18:598-603.](#)
  128. Brusco LI, Fainstein I, Marquez M, Cardinali DP. Effect of melatonin in selected populations of sleep-disturbed patients. [Biol Signals Recept 1999;8:126-31.](#)
  129. Sanders DC, Chaturvedi AK, Hordinsky JR. Melatonin: aeromedical, toxicopharmacological, and analytical aspects. [J Anal Toxicol 1999;23:159-67.](#)
  130. Jorgensen KM, Witting MD. Does exogenous melatonin improve day sleep or night alertness in emergency physicians working night shifts? [Ann Emerg Med 1998;31:699-704.](#)
  131. Bregani ER, Lissoni P, Rossini F, et al. Prevention of interleukin-2-induced thrombocytopenia during the immunotherapy of cancer by a concomitant administration of the pineal hormone melatonin. [Recenti Prog Med 1995;86:231-3.](#)
  132. Lissoni P, Barni S, Brivio F, et al. 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.](#)
  133. Lissoni P, Tancini G, Barni S, et al. The pineal hormone melatonin in hematology and its potential efficacy in the treatment of thrombocytopenia. [Recenti Prog Med 1996;87:582-5.](#)
  134. Lissoni P, Tancini G, Paolorossi F, et al. 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.](#)
  135. Lissoni P, Barni S, Ardizzioia A, et al. 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.](#)
  136. Lissoni P, Tisi E, Barni S, et al. Biological and clinical results of a neuroimmunotherapy with interleukin-2 and the pineal hormone melatonin as a first line treatment in advanced non-small cell lung cancer. [Br J Cancer 1992;66:155-8.](#)
  137. FDA. List of orphan designations and approvals. Office of Orphan Products Development. Available at: [www.fda.gov/orphan/designat/list.htm](http://www.fda.gov/orphan/designat/list.htm).
  138. Lissoni P, Barni S, Cattaneo G, et al. Clinical results with the pineal hormone melatonin in advanced cancer resistant to standard antitumor therapies. [Oncology 1991;48:448-50.](#)
  139. Bertino JS, Demuro RL, Blask DE, et al. Absolute bioavailability (F) of oral melatonin (M). *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:106 (abstract PI-72).
  140. Cagnacci A, Krauchi K, Wirz-Justice A, Volpe A. Homeostatic versus circadian effects of melatonin on core body temperature in humans. [J Biol Rhythms 1997;12:509-17.](#)
  141. Blau JN, Engel HO. A new cluster headache precipitant: increased body heat. [Lancet 1999;354:1001-2.](#)

142. Peres MF, Seabra ML, Zukerman E, Tufik S. Cluster headache and melatonin. [Lancet 2000;355:147.](#)
143. Leone M, D'Amico D, Moschiano F, et al. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. [Cephalalgia 1996;16:494-6.](#)
144. DeMuro RL, Nafziger AN, Blask DE, et al. The absolute bioavailability of oral melatonin. [J Clin Pharmacol 2000;40:781-4.](#)
145. Naguib M, Samarkandi AH. The comparative dose-response effects of melatonin and midazolam for premedication of adult patients: a double-blinded, placebo-controlled study. [Anesth Analg 2000;91:473-9.](#)
146. Nurnberger JI Jr, Adkins S, Lahiri DK, et al. Melatonin suppression by light in euthymic bipolar and unipolar patients. [Arch Gen Psychiatr 2000;57:572-9.](#)
147. Petrie K, Conaglen JV, Thompson L, Chamberlain K. Effect of melatonin on jet lag after long haul flights. [BMJ 1989;298:705-7.](#)
148. James SP, Sack DA, Rosenthal NE, Mendelson WB. Melatonin administration in insomnia. [Neuropsychopharmacology 1990;3:19-23.](#)
149. Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, et al. Melatonin administration to blind people: phase advances and entrainment. [J Biol Rhythms 1991;6:249-61.](#)
150. Lissoni P, Barni S, Ardizzoia A, 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.](#)
151. Claustrat B, Brun J, David M, et al. Melatonin and jet lag: confirmatory result using a simplified protocol. [Biol Psychiatr 1992;32:705-11.](#)
152. Dollins AB, Lynch HJ, Wurtman RJ, et al. Effect of pharmacological daytime doses of melatonin on human mood and performance. [Psychopharmacol \(Berl\) 1993;112:490-6.](#)
153. Petrie K, Dawson AG, Thompson L, Brook R. A double-blind trial of melatonin as a treatment for jet lag in international cabin crew. [Biol Psychiatr 1993;33:526-30.](#)
154. Valcavi R, Zini M, Maestroni GJ, et al. Melatonin stimulates growth hormone secretion through pathways other than the growth hormone-releasing hormone. [Clin Endocrinol \(Oxf\) 1993;39:193-9.](#)
155. Garfinkel D, et al. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. [Lancet 1995;346:541-44.](#)
156. Ellis CM, Lemmens G, Parkes JD. Melatonin and insomnia. [J Sleep Res 1996;5:61-5.](#)
157. Lissoni P, Pittalis S, Ardizzoia A, et al. Prevention of cytokine-induced hypotension in cancer patients by the pineal hormone melatonin. [Support Care Cancer 1996;4:313-6.](#)
158. Attenburrow ME, Cowen PJ, Sharpley AL. Low dose melatonin improves sleep in healthy middle-aged subjects. [Psychopharmacol \(Berl\) 1996;126:179-81.](#)
159. Bangha E, Elsner P, Kistler GS. Suppression of UV-induced erythema by topical treatment with melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine). A dose response study. [Arch Dermatol Res 1996;288:522-6.](#)
160. Lissoni P, Brivio O, Brivio F, et al. Adjuvant therapy with the pineal hormone melatonin in patients with lymph node relapse due to malignant melanoma. [J Pineal Res 1996;21:239-42.](#)
161. Wikner J, Wetterberg L, Rojdmarm S. Does hypercalcaemia or calcium antagonism affect human melatonin secretion or renal excretion? [Eur J Clin Invest 1997;27:374-9.](#)
162. Van Den Heuvel CJ, Reid KJ, Dawson D. Effect of atenolol on nocturnal sleep and temperature in young men: reversal by pharmacological doses of melatonin. [Physiol Behav 1997;61:795-802.](#)
163. Benes L, Claustrat B, Horriere F, et al. Transmucosal, oral controlled-release, and



- transdermal drug administration in human subjects: a crossover study with melatonin. [J Pharm Sci 1997;86:1115-9.](#)
164. McArthur AJ, Budden S. Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. [Dev Med Child Neurol 1998;40:186-92.](#)
165. James M, Tremea MO, Jones JS, Krohmer JR. Can melatonin improve adaptation to night shift? [Am J Emerg Med 1998;16:367-70.](#)
166. Dolberg OT, Hirschmann S, Grunhaus L. Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder. [Am J Psychiatr 1998;155:1119-21.](#)
167. Wright SW, Lawrence LM, Wrenn KD, et al. Randomized clinical trial of melatonin after night-shift work: efficacy and neuropsychologic effects. [Ann Emerg Med 1998;32\(3 Pt 1\):334-40.](#)
168. Suhner A, Schlagenhaut P, Johnson R, et al. Comparative study to determine the optimal melatonin dosage form for the alleviation of jet lag. [Chronobiol Int 1998;15:655-6.](#)
169. Voordouw BC, Euser R, Verdonk RE, et al. Melatonin and melatonin-progestin combinations alter pituitary-ovarian function in women and can inhibit ovulation. [J Clin Endocrinol Metab 1992;74:108-17.](#)
170. 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.](#)
171. Wiid I, Hoal-van Helden E, Hon D, et al. Potentiation of isoniazid activity against Mycobacterium tuberculosis by melatonin. [Antimicrob Agents Chemother 1999;43:975-7.](#)
172. Wagner J, Wagner ML, Hening WA. Beyond benzodiazepines: alternative pharmacologic agents for the treatment of insomnia. [Ann Pharmacother 1998;32:680-91.](#)

Documento revisado - 24/12/2011

### [Hojee las páginas sobre hierbas y suplementos](#)

Esta fuente de recursos sobre medicinas, con derechos de autor y basada en evidencia, es proporcionada por *Natural Medicines Comprehensive Database Consumer Version* (Versión para el Consumidor de la Base Exhaustiva de Datos de Medicamentos Naturales). *Natural Medicines Comprehensive Database* no se hace responsable por las posibles consecuencias relacionadas con el uso de cualquier producto. Esta monografía no reemplaza las recomendaciones de un profesional de la salud y no se debería usar para el diagnóstico o el tratamiento de cualquier condición médica.



Para información científica sobre los medicamentos naturales, los profesionales pueden consultar la Versión Profesional de [Natural Medicines Comprehensive Database](#).

[Versión móvil](#) [Anuncios de MedlinePlus por email](#) [RSS](#) [Síguenos en Twitter](#)

[Exenciones](#) [Derechos de autor](#) [Política de privacidad](#) [Accesibilidad](#) [Criterios de calidad](#) [Visores y reproductores](#)  
[U.S. National Library of Medicine](#) 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894 [U.S. Department of Health and Human Services](#) [National Institutes of Health](#)

Página actualizada 07 junio 2012

[Cronobio.es](http://Cronobio.es)  
Cronobiología Básica

---



**Pasen y vean!!**





---

## Historia de la Cronobiología (28)

Actualizado el 28 de Mayo de 2010--> *Historia*

## La Melatonina (36)

Actualizado el 16 de Enero de 2008 --> *Wurtman*

## El Núcleo Supraquiasmático (47)

Actualizado el 01 de Septiembre de 2011--> *Localización y Características*

## Encarrilamiento (52)

Actualizado el 16 de Agosto de 2009--> *Entrainment Vs Masking*

## El Reloj Molecular (56)

Actualizado el 06 de Abril de 2008 --> *CLOCK-BMAL1*

---

Desde Enero de 2007, por Pablo Vivanco (-) y Beatriz B. Otálora

cronobio.es una web de libre acceso sobre Cronobiología básica y clínica

# Historia de la Cronobiología

## ...un poco de historia...



### Los ritmos en la Antigüedad

¿Quién fue el primer investigador en Cronobiología?

¿Simple reacción ante la luz o carácter endógeno?

¿Cual ha sido la bibliografía utilizada?

**E**l concepto del tiempo y la continua ritmicidad presente en la naturaleza han estado desde siempre muy ligados al hombre y su evolución. Anotaciones en la antigüedad a cerca de los ritmos en los seres vivos son escasas aunque sí que las hay.



Los sabios de la Antigua Grecia, tan en contacto con la *natura* y sus misterios, percibieron la importancia de los ciclos biológicos en el propio ser humano.

El poeta griego [Archilochus](#) , en el siglo VII a.C., escribió como *los ritmos gobiernan al hombre*.

De la misma manera, [Hipócrates](#), el llamado Padre de la Medicina, en el siglo IV a.C. relacionó el ritmo de aparición de ciertas enfermedades con las estaciones del año, con el momento del día y con la edad de las personas.

**I**ncluso en la biblia, en el [Libro de Eclesiastés](#) , aparece una alusión a la importancia del tiempo en la vida de los hombres, en el sentido de que cada cosa tiene su momento en el conjunto de la vida de los seres humanos.

Se tiene referencia cómo en el siglo IV a.C. [Androsthene de Thasos](#), acompañante geógrafo y escriba de Alejandro el Magno, en su campaña por Oriente Próximo escribió sobre la apertura cíclica de las hojas de la planta del tamarindo.

En 1621 el clérigo y escritor inglés [Robert Burton](#) introdujo en su obra la similitud del cuerpo humano con un reloj, el cual decía si le fallase alguna ruedecilla el resto del conjunto se desordenaría. De la misma manera, en la obra de 1692 de la eclesiástica mexicana [Sor Juana Inés de la Cruz](#) aparece reflejado la alternancia presente en el ser humano.

Hasta ese momento la única explicación que se atribuía al fenómeno, y que perduró hasta hace no mucho tiempo, era el de un proceso pasivo del tipo **causa-efecto**, en el cual un factor que era el "estimulante" producía la respuesta en el individuo. Así, por ejemplo, el movimiento del sol en el cielo era el que hacía girar al girasol o también, la aparición del sol por la mañana el que desencadenaba que los pájaros comenzasen a "cantar".



Sin embargo esta creencia fue puesta en duda en 1729 cuando un astrónomo francés llamado [Jean Jacques d'Ortous de Mairan](#) realizó, sin saberlo, el primer experimento en Cronobiología. Colocó unas plantas *Mimosa pudica*, también llamadas heliotropas (que se mueven mirando al sol), en oscuridad continua durante varios días y observó que seguían moviéndose de la misma manera que aquellas que se encontraban al aire libre.

Su trabajo pasó desapercibido por la comunidad científica hasta pasados 30 años, cuando tres investigadores independientes indagaron en ese extraño fenómeno.

Primeramente fue sir [John Hill](#) en 1757 quien demostró que los llamados *ritmos de sueño* de la planta *Glycine Abrus* podían ser revertidos al cambiarles el ciclo de luz y oscuridad.

En 1758 [Henri-Louis Duhamel du Monceau](#) además de repetir el experimento de Mairan, comprobó que no sólo en un ambiente constante de oscuridad se mantenía el movimiento diario de la planta heliotropa sino también en el de temperatura.

Finalmente, en 1759, el médico y botánico alemán Johann Gottfried Zinn reportó cómo el movimiento de las hojas de la planta *Mimosa virgata* persistían cuando se la emplazaba a la completa oscuridad de una bodega, y que no se veía afectada por fluctuaciones ni de temperatura ni de humedad.

## Historia



**¿Simple reacción ante la luz o carácter endógeno?**

La controversia sobre el origen de la ritmicidad se mantuvo durante muchos años más, pero comenzó a ceder a favor de la hipótesis de la naturaleza endógena por los siguientes motivos:

- El hallazgo de ritmos con períodos distintos de 24h.
- La demostración de la naturaleza hereditaria de la periodicidad.
- La exclusión de posibles fuerzas sutiles, como las geomagnéticas, que pudieran filtrarse en el laboratorio y conducir la ritmicidad.

El primero que defendió ese origen endógeno fue un farmacéutico francés llamado [Julien-Joseph Virey](#) en 1814 con la exposición de su tesis doctoral en Medicina. En su proyecto, centrado en el estudio de la periodicidad en la mortalidad humana, aparecen citas como el **carácter endógeno** de la ritmicidad o la implicación de un **reloj vital** que coordine todas las funciones en el organismo.

Un avance importante hacia la aceptación de la naturaleza endógena de los ritmos biológicos fue dado en 1832 por el botánico suizo **Augustin Pyramus de Candolle**, el cual sometió a la planta sensitiva, *Mimosa pudica*, a condiciones de oscuridad constante o de iluminación constante. Bajo oscuridad continua, descubrió que los movimientos de la planta sensitiva no presentaba una periodicidad en su movimiento de sus hojas de 24h, como era esperable, sino que fue de entre 22 y 23h. Esta fue la primera evidencia de lo que hoy en día se conocen como ritmos en curso libre. De Candolle propuso que las plantas presentan una tendencia inherente a mostrar movimientos periódicos, por lo tanto, apuntaba al origen endógeno de la ritmicidad.

El fisiólogo vegetal **Wilhelm Pfeffer**, crítico con los resultados que se habían obtenidos previamente, argumentaba que los movimientos de las hojas podían persistir gracias a pequeños haces de luz que se podrían infiltrar en las habitaciones oscuras donde se realizaban los experimentos. En este sentido, no se sabe si Pfeffer era consciente de la existencia de los estudios de Duhamel, desarrollados éstos tanto en bodegas como en compartimentos cerrados que se cubrían con varias mantas oscuras. Sin embargo, siguiendo con su perspectiva crítica, repitió por sí mismo los experimentos, y tras varios no solo se convenció sobre la veracidad de los mismos, sino que amplió mucho la información sobre los movimientos de las hojas, y sus periodicidades distintas a 24h, en una gran cantidad de plantas.

De la misma manera, **Charles Darwin** junto con su hijo Francis publicaron un libro titulado *El poder del movimiento en plantas* donde sugerían que el movimiento de las hojas en algunas plantas era inherente a ellas y se originaba siguiendo algún propósito especial. La razón que ellos propusieron consistía en la protección de las hojas contra las frías temperaturas de la noche. De esta manera, moviendo las hojas hacia posiciones verticales, tanto arriba como abajo, la planta se asegura que las hojas radien su calor entre ellas mismas, y pierdan ese calor como cuando presentan posiciones horizontales y radian hacia el cielo.

A lo largo de los siglos XIX y XX, más autores repitieron y extendieron las observaciones del movimiento foliar, que hasta ese momento era el único ritmo de periodicidad diaria que se había percibido de la naturaleza.

Una situación anecdótica con un grupo de abejas hizo pensar al naturalista suizo **August Forel** sobre los ritmos naturales. Sucedió una mañana en la que Forel se encontraba junto con su familia desayunando en la terraza de su casa. En ese momento, aparecieron unas cuantas abejas que, atraídas por la deliciosa mermelada, empezaron a sobrevolar la mesa. Tanto le debieron molestar a la familia que, al día siguiente, decidieron tomarse el desayuno dentro de casa. Fue ahí cuando Forel se dio cuenta que las abejas habían vuelto otra vez, aún sin que tuvieran el aliciente del desayuno, e incluso continuaron apareciendo durante unos días más y siempre a la misma hora. Después de reflexionar sobre ello y hacer unos cuantos

experimentos, Forel concluyó con que las abejas debían tener un mecanismo interno para medir el tiempo.



## Historia

El biólogo alemán, **Hugo Berthold Von Buttel-Reepen**, llegando a la misma conclusión acuñó la palabra *Zeitgedächtnis* (que en alemán significa 'sentido del tiempo') para definir ese fenómeno observado en abejas. Siguiendo esta línea, **Karl von Frisch** y su alumna **Ingeborg Beling** demostraron que se podía entrenar a las abejas para que visitaran las flores a una cierta hora del día.

El biólogo alemán **Erwin Bünning** contribuyó a la comprensión de los ritmos circadianos gracias a dos importantes aportes. Por un lado demostró que la periodicidad endógena se hereda de manera natural. Bünning llegó a esta conclusión cruzando plantas de guisante que presentaban movimientos foliares de distinto periodo. Además, desarrolló el concepto de fotoperiodismo en plantas. Propuso que las plantas deben tener ritmos circadianos en la sensibilidad a la luz y a la oscuridad, permitiéndoles así poder medir la duración de estas fases tanto en días largos como en días cortos, es decir, medir el fotoperiodo. Además, Bünning acuñó en 1935 el término de reloj biológico.

Otro gran descubrimiento fue dado por los biólogos **Gustav Kramer** y **Klaus Hoffmann**, quienes estaban muy interesados en la navegación de los pájaros migradores. Llegaron a la conclusión de que los pájaros se orientan con respecto a los cambios de la posición del sol a lo largo del día (lo que se llamaría una brújula solar), gracias a que éstos poseen un sistema temporal dentro de ellos que les permite saber la hora externa. Ésta fue la evidencia definitiva de la existencia de relojes biológicos.

**Franz Halberg**, uno de los fundadores de la Cronobiología moderna, acuñó el término *circadiano* (del latín 'circa' que significa 'alrededor', y 'diano' que significa 'día'), para referirse al ritmo que oscila con una periodicidad de más o menos un día (24h). Se le considera el Padre de la Cronofarmacología por sus intensos estudios sobre la aplicación de fármacos a diferentes horas del día.

**Jürgen Aschoff** y **Colin Pittendrigh** son considerados los Padres de la Cronobiología. Desarrollaron los dos modelos básicos para explicar el proceso de encarrilamiento (el modelo paramétrico de Aschoff y el no-paramétrico de Pittendrigh), que son la piedra angular de los ritmos circadianos. Entre muchas otras cosas, Aschoff es famoso por sus experimentos de aislamiento temporal de humanos viviendo en un

bunker, con los que puso de manifiesto los ritmos en curso libre del ser humano. De la misma manera, Pittendrigh, gracias a sus estudios sobre la ritmicidad en la eclosión de los huevos de *Drosophila pseudoobscura*, estableció las propiedades básicas de los ritmos circadianos, que son la naturaleza endógena, independencia ante la temperatura y la capacidad de ser encarrilados por ciclos externos.

Finalmente, la Cronobiología, como disciplina científica, se considera que nació tras el congreso internacional celebrado en 1960 en Cold Spring Harbor, Nueva York.



## Historia de la Cronobiología

Bibliografía y Fuentes utilizadas en este tema

### Linea Base seguida

- De la introducción de la [tesis doctoral de Juan Chiesa](#) (2005) . Grup de Cronobiologia. Universitat de Barcelona

- De la introducción de una [tesis doctoral](#) de la Universidade do Minho, tomada de su web RepositoriUM

### Archilochus



1- Imagen de la web de Michael Lahanas, [mlahanas - Hellenica](#)

2- Guía de la crítica tomada del libro de Roberto Refinetti [Circadian Physiology. Second Edition](#), publicado en 2005. La cita de Jurgen Aschoff sobre Archilochus aparece en *Speech after dinner*. Chronobiologia 1, suplemento 1, 1974: 483-493

3- Texto original en griego y traducción al inglés encontrado en el trabajo de William Harris titulado [Archilochus, First poet after homer](#) . Es interesante además la explicación que hace del significado de la palabra *ritmos* en el verso (págs 80-81)

## Hipócrates

1- Imagen e información del personaje tomado de la web [Biografías y Vidas](#)

2- Imagen de una traducción de 1779 del trabajo de Aforismos encontrada en la web de la [Universidad de Cádiz](#)

3- La imagen de la segunda traducción de los Aforismos del siglo XV ha sido tomada de la web [National Library of Medicine - Medieval Manuscripts](#)

4- Los aforismos de Hipócrates han sido obtenidos de la web [abcmedicus](#)

## Eclesiastés

- La información ha sido obtenida de [Wikipedia](#)

1- Imagen tomada de [SkyScraperLife forum](#)

2- Texto obtenido desde la web Cristiana [iglesia.net](#)

3- Información a cerca de "Turn,Turn,Turn" obtenida de [Wikipedia](#). Podeis escuchar las canciones de [The Byrds](#) (en directo) o de [Judy Collins](#) siguiendo sus enlaces, y cualquiera de sus muchas versiones poniendo las palabras clave "Turn pete seeger" en el buscador de la página de [YouTube.com](#)

## Androstheneas de Thasos

1-La información procede de un trabajo realizado por Hugo Bretzl en 1903 titulado *Botanische forschungen des Alexanderzuges*. Leipzig: B G. Teubner. pp 120-132

## Robert Burton

- Información de su vida obtenida de [Wikipedia](#)

1- Imagen cortada de la portada del trabajo de Robert Burton **The Anatomy of Melancholy** tomada de la web [Giornale Nuovo](#)

2- Digitalización del **texto original** de Robert Burton tomado de la web [Making of America Books](#)

## Sor Juana

- La información de su vida obtenida de [Wikipedia](#)

1- Retrato de Sor Juana realizado por Miguel Cabrera en 1750 tomado de la Biblioteca Virtual [Miguel de Cervantes](#)

2- La referencia a considerar a Sor Juana como la primera persona que escribe sobre Cronobiología se debe al artículo **A poetic antecedent of Chronobiology**, cuyos autores son Chico-Ponce F y Muñoz-Delgado J, publicado en la revista Salud Mental en 2004. PODEIS leerlo desde este enlace a la web [Redalyc](#) perteneciente a la Universidad Autónoma del Estado de México

3- **Libro de poesías original** de Sor Juana tomada también de la web **Miguel de Cervantes**, en su apartado de [digitalizaciones](#)

4- La grabación sonora está realizada por Ofelia Medina, y pertenece a la sección Fonoteca de la Biblioteca Virtual **Miguel de Cervantes**. PODEIS escucharlo siguiendo este [enlace](#)

5- Se puede ver el billete de 200 pesos donde aparece Sor Juana en la web de [billetes mexicanos](#)

6- La información y la imagen de la estatua ha sido obtenida de [Wikipedia](#)

7- El video se encuentra en la web de [YouTube](#). Hay gran cantidad de videos diversos sobre Sor Juana tan solo poniendo su nombre como palabra clave.

## Jean Jaques d'Ortous de Mairan

- El trabajo original es: Observation Botanique. De Mairan, JJO. Histoire de l'Academie Royale des Sciences, Paris 1729; 35-36

0- Imagen tomada de la web de la [Academie francaise](#)

1- Imagenes de la web [Scientific identity- Smithsonian Institution Libraries](#)

2- Imagen conseguida del artículo de Diego Golombek titulado [Cronobiología: La máquina del tiempo](#). El original es propiedad de Moore-Ede, Sulzman y Fuller, presente en su libro "*The clocks that time us*" del año 1982.

3- Imagen y .pdf del trabajo "Original" escaneado, conseguido desde [Institut de France Académie des Sciences](#)

4- El video del movimiento de la *Mimosa pudica* parece ser parte de la exposición de un congreso y se encuentra disponible en la web de [NSF Centre for Biological Timing - University of Virginia](#).

Se oye la voz del interlocutor en inglés. Para verlo es necesario tener instalado en el ordenador algún programa visor de películas de extensión .avi, tal como puede ser el Reproductor Media Player.

5- En la web de YouTube, poniendo las palabras clave *Mimosa pudica*, se pueden encontrar muchos videos del movimiento foliar de la planta al ser tocada.

## **sir John Hill**

1- Información e imagen tomada del trabajo titulado [The versatile sir John Hill, M.D.](#), escrito por el catedrático de la Universidad de Yale Lorande Loss Woodruff, y publicado por la revista *The American Naturalist*.

2- Se ha obtenido información sobre Hill en el trabajo con título Rhythmic processes in plants, de Bruce G. Cumming y Edgar Wagner, y publicado por la revista *Annual Reviews of Plant Physiology* en 1968.

- La referencia completa de la carta publicada es: The Sleep of Plants, and cause of motion in the sensitive plant, explain'd. By Hill J. In a letter to C. Linnaeus, professor of Botany at Upsal. London. Printed for R. Baldwin.

- Y la referencia a su siguiente libro es:

3- El Trabajo "Original" digitalizado, se ha conseguido desde la [Bibliothèque nationale de France](#), y fue encontrado a través del portal de [Wageningen UR Digital Library](#), Universidad de Wageningen, Holanda.

# Henri-Louis Duhamel du Monceau

1- Imagen tomada de [\(c\) 2002 Oak Spring Garden Foundation](#)

2- Trabajo "Original" digitalizado, conseguido desde la [Bibliothèque nationale de France](#)

3- Traducción del texto original en francés gracias a Maribel Mondéjar Garrido (Murcia)

## Julien-Joseph Virey

1- Todas las imágenes y la información obtenida pertenecen al magnífico artículo [The birth of Chronobiology: Julien Joseph Virey 1814](#), escrito por Alain E. Reinberg , Hadas Lewy y Michael Smolensky, y publicado en Chronobiology International 2001; 18(2): 173 - 186.

2- Éphémérides de la vie humaine, ou recherches sur la révolution journalière et la périodicité de ses phénomènes dans la santé et les maladies: Thèse, Faculté de Médecine de Paris, 1814

3-El artículo anónimo fue titulado **Périodicité** y publicado en la revista Dictionaire Abrégé des Sciences Médicales. Paris 1825; 12: 441-447

### La Melatonina

#### **...La oscuridad química...**

**¿Cuándo se descubrió la melatonina?**

**Caracterización de la ruta de síntesis**

**Función en la reproducción**

**¿Cual ha sido la bibliografía utilizada?**

**L**a melatonina es una hormona muy conservada a lo largo de la evolución, estando presente desde organismos unicelulares hasta mamíferos. En los vertebrados superiores la melatonina es sintetizada principalmente por la glándula pineal y dicha síntesis está regulada por el ciclo luz-oscuridad. La producción de esta hormona muestra un marcado ritmo circadiano, con valores bajos durante el día y elevados durante la noche, con independencia de si los animales son nocturnos o diurnos. Este hecho ha llevado a que se

la denomine “**La oscuridad química**”.

Cuando se realiza una búsqueda bibliográfica en Pubmed usando la palabra clave “melatonin”, aparecen, a día de hoy, más de 13.000 artículos. Son muchas las líneas de investigación que se están abriendo en este campo y cada vez son más las propiedades y funciones que se le están atribuyendo: oncostática, inmunoestimulante, antioxidante, cronobiótico....

## ¿Cuándo se descubrió la melatonina?

La historia de la melatonina comenzó a principios del siglo XX, cuando [Mc Cord y Allen](#) comprobaron que al inyectar extractos de glándula pineal a renacuajos, ranas, sapos y peces se producía un aclaramiento del color de la piel de éstos. Además observaron que tales extractos revertían el efecto “oscurecedor” de la hormona melanocito estimulante (MSH) causando la agregación de los gránulos de melanina en los melanocitos de la piel de rana.

No fue hasta los años cincuenta, cuando el dematólogo norteamericano [Aaron B. Lerner](#), interesado en la causa del vitíligo (‘la falta de pigmentación que determina la aparición de manchas blancas sobre la piel’), consiguió aislar, a partir de glándulas pineales de vaca, el factor activo que podía aclarar el color de la piel e inhibir la MSH. Lerner y su grupo sugirieron que esa sustancia se llamase **melatonina** dado los efectos que tenía sobre las células que contenían el pigmento melanina.

La melatonina resultó ser un nuevo tipo de compuesto biológico: un indol metoxilado, cuya actividad biológica requería un grupo metilo adyacente a un átomo de oxígeno. Su estructura química era [N-acetil-5-metoxitriptamina](#).

El descubrimiento y la caracterización química de la melatonina fue de incalculable importancia, no sólo para entender la función de la pineal, sino por el papel que posteriormente se le atribuyó en el campo de la Cronobiología.

---

---

## La Melatonina

### ¿Cómo se caracterizó la ruta de su síntesis?

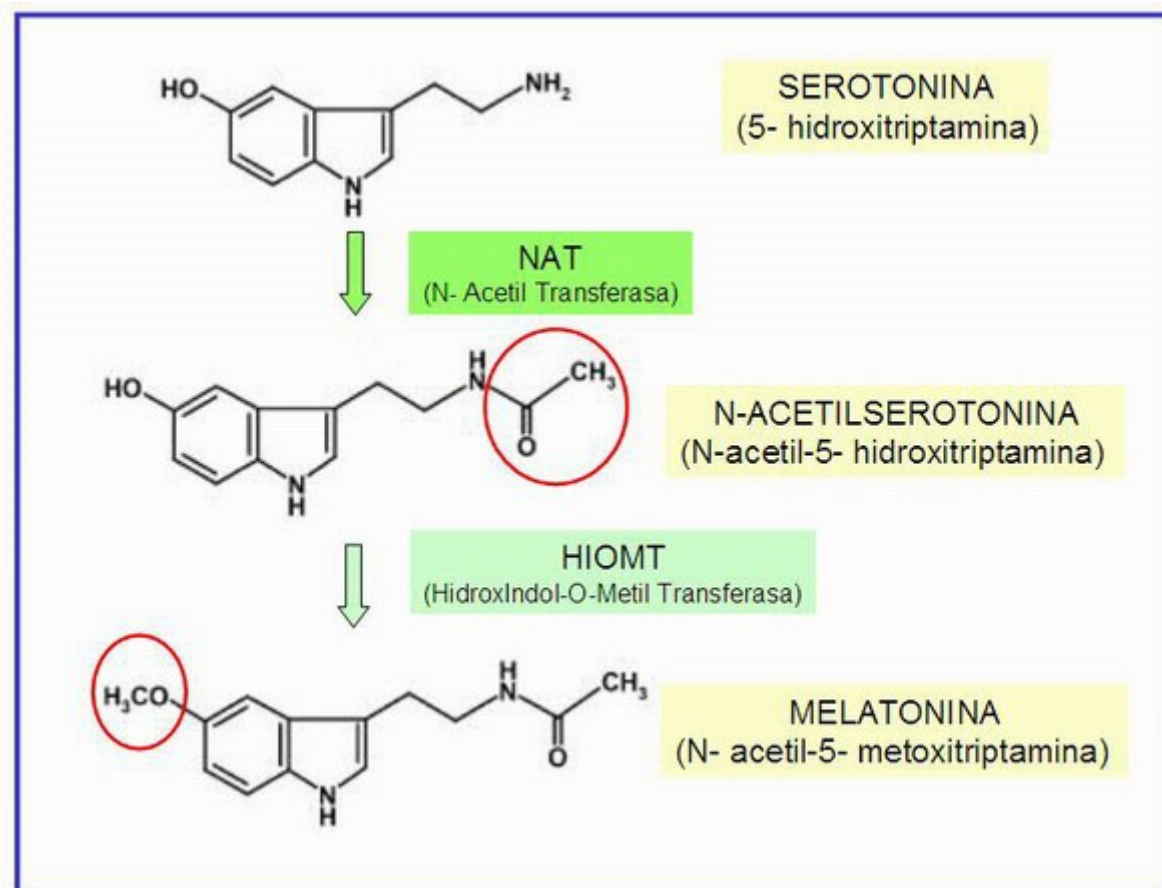
En 1959, el laboratorio dirigido por [Axelrod](#), que se hallaba trabajando en las reacciones catalizadas por las metil-transferasas, se mostró interesado en el grupo metoxi de la melatonina.

Pronto aislaron y caracterizaron una enzima a partir de glándulas pineales bovinas capaz de metilar la N-acetil-5-hidroxitriptamina (N-acetilserotonina) en el grupo hidroxilo dando lugar a la formación de melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina). La enzima fue

denominada HidroxiIndol-O-Metil-Transferasa (HIOMT).

Encontraron otra enzima en la pineal de rata que acetilaba la 5-hidroxitriptamina (serotonina) a N-acetilserotonina usando el Co-A como donador del grupo acetilo. De estas observaciones se propuso la siguiente vía de síntesis:

Serotonina --> N-acetilserotonina --> Melatonina



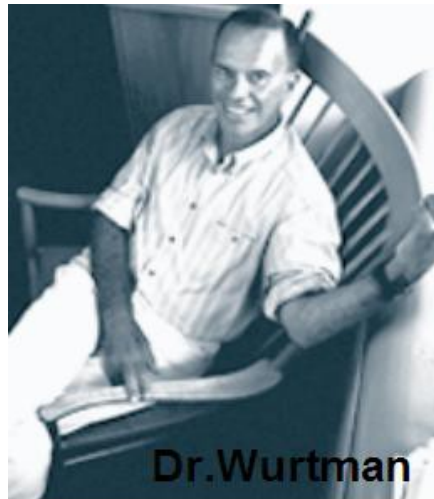
## La Melatonina

### ¿Cuáles son las funciones de la Melatonina?

Desde que Lerner descubrió la melatonina en 1958 han sido múltiples las investigaciones sobre esta hormona y sus funciones fisiológicas.

#### 1- Efectos sobre la reproducción y la maduración sexual

En 1962, el Dr. Richard Wurtman se unió al grupo de Axelrod para investigar el papel de las catecolaminas, sin embargo, el interés de ambos por la glándula pineal les llevó a estudiarla en su tiempo libre.



En estudios previos, Wurtman había descrito que los extractos de pineal reducían el peso de los ovarios y la incidencia del estro en la rata mientras que la exposición a luz continua y la pinealectomía abolían dichos efectos.

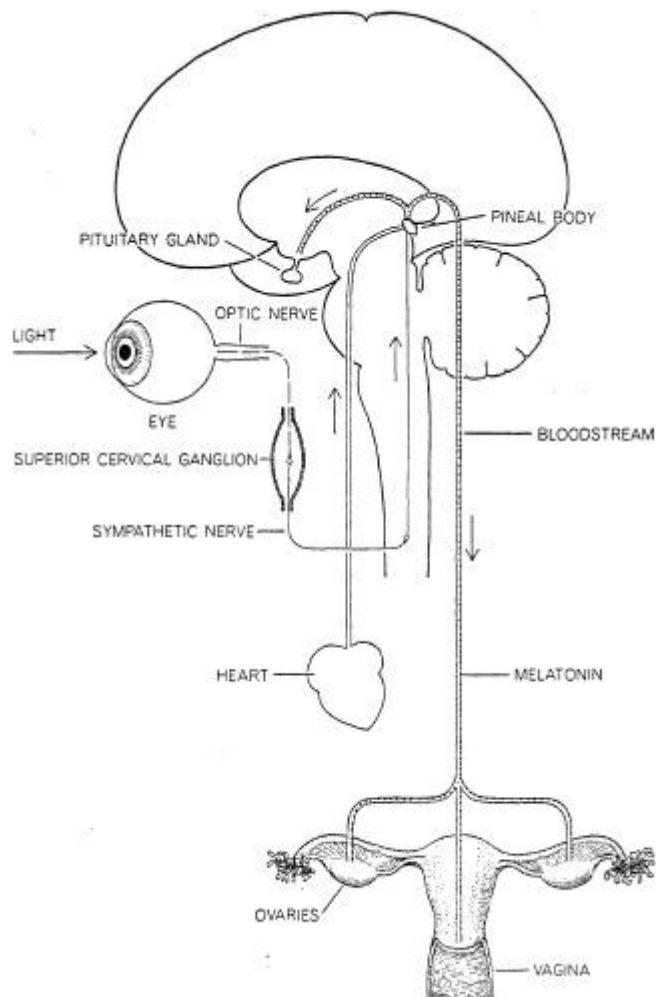
A partir de estos resultados, Axelrod y Wurtman se plantearon aislar el factor pineal que inhibía las gónadas y puesto que la melatonina era un constituyente de la glándula pineal decidieron comenzar su búsqueda por ella.

Pronto observaron que las ratas hembras expuestas a luz continua (abreviado como LL) durante un mes comenzaban antes la pubertad, tenían un mayor peso del ovario y un incremento en la incidencia del estro. Sin embargo, estos efectos eran bloqueados en aquellas hembras que en LL recibían una inyección con una pequeña cantidad de melatonina. En el caso de las hembras pinealectomizadas los resultados obtenidos fueron similares a los de animales expuestos a luz continua.

En base a estos estudios se postuló que la melatonina era una hormona sintetizada por una glándula, la glándula pineal, que se liberaba a la sangre y ejercía sus efectos en un órgano distante.

A partir de este momento los esfuerzos se centraron en el estudio del efecto de la luz sobre la bioquímica de la pineal: “¿Cómo afectaba la luz a las gónadas en relación con la síntesis de melatonina en la pineal?”. Así, Axelrod y Wurtman decidieron medir la actividad de la HIOMT (enzima implicada en la síntesis de la melatonina) en la pineal de ratas mantenidas en oscuridad continua (abreviado DD) durante un mes con respecto a aquellas que se mantuvieron en LL, obteniendo que en éstas últimas se doblaba la actividad enzimática y se reducía la incidencia del estro.

En 1960, Ariens Kappers encontró que la pineal estaba inervada por nervios simpáticos que ascendían desde el ganglio cervical superior (GCS). Este hallazgo les llevó a pensar en un experimento dirigido a determinar los efectos de la luz en la pineal tras la extirpación del GSC. Se observó que en aquellos animales con el GSC extirpado el efecto de la luz tanto en la actividad de la HIOMT como en el ciclo estral de la rata era abolido.



2

Así pues, se propuso que la información lumínica llegaba a la glándula pineal tras viajar por la retina, el GCS y los nervios simpáticos, regulando la actividad de las enzimas implicadas en la síntesis de la melatonina. Posteriormente la hormona viajaría por la sangre y actuaría sobre las gónadas.

De esta manera se planteó la pineal como un transductor neuroquímico que poseía una vía de aferencia nerviosa y una de eferencia hormonal.

---



---

## La Melatonina

[Bibliografía y Fuentes utilizadas en este tema](#)

## Ruta de síntesis de la Melatonina

- Línea base tomada del libro *Discussions in Neuroscience, Circadian Rhythms* publicado



en Abril de 1992, volumen 8; en cuyo capítulo 10 aparece un artículo de Julius Axelrod titulado *The pineal gland as a neuroendocrine transducer*, Págs 52-53

## Julius Axelrod

1- Toda la información y las magníficas fotos han sido obtenidas de la web [Profiles in Science- National Library of Medicine](#) .

2- Axelrod, J. [An unexpected life in research](#). Ann Rev Pharmacol Toxicol 1988; 28: 1-23

3- Axelrod, J. [Speech delivered at Nobel ceremony](#), December 1970

- La información referente al premio Nobel proviene de la web [Nobelprize.org](#)

4- El congreso celebrado por la [NIMH](#) en Mayo de 2005 fue grabado en video y está completamente disponible en la red. Esta grabación comienza con el homenaje al Axelrod pero seguidamente lo intercalan con las distintas presentaciones propias del congreso. Lleva como título:

[Celebrating Julie – Honors the Life and Science of NIMH's Julius Axelrod](#)

El idioma es en inglés con subtítulos en inglés. Para verla es necesario tener instalado en el ordenador el programa [Realplayer](#), el cual lo podeis descargar gratuitamente siguiendo su enlace.

## HIOMT

1- Axelrod J, Weissbach H. [Enzymatic O-Methylation of N-Acetylserotonin to Melatonin](#). Science 1960;131 (3409): 1312 . Obtenido también desde la anterior web Profiles in Science-National Library of Medicine

## Funciones de la Melatonina

### Efectos sobre la reproducción y la maduración sexual

Linea base tomada del libro Discussions in Neuroscience, Circadian Rhythms publicado en Abril de 1992, volumen 8; en cuyo capítulo 10 aparece un artículo de Julius Axelrod titulado *The pineal gland as a neuroendocrine transducer*, Págs 52-53.

1- Imagen obtenida de la web [brain+cognitive Sciences, Massachusetts Institute of Technology](#)

2- Esquema obtenido del artículo de 1965 de Wurtman y Axelrod titulado The pineal Gland. Sci Amer, 213(1): 50-60. En la web [The Wurtman laboratory](#) se puede descargar **gratuitamente** el artículo completo así como el resto de sus trabajos.

---

# The Wurtman Lab

## of Neuroendocrine Regulation

Richard Wurtman, M.D.

MIT Department of Brain and Cognitive Sciences

[Home](#) [Publications](#) [Search](#) [People](#) [Projects](#) [Admin](#)

### Selected publications on melatonin

#### Other topics

Sort by (choose one or two options): [Authors](#) - [Title](#) - [\(Year\)](#) - [Journal](#) - [PDF available](#) - [Internal PID](#) - [Database PK](#)

Anton-Tay, F., Wurtman, R.J.

Regional uptake of <sup>3</sup>H-melatonin from blood or cerebrospinal fluid by rat brain.

*Nature*, 221(5179):474-475, 1969.

[\[PDF\]](#) , PID: 107, PK: 335, [Admin](#)

Axelrod, J., Shein, H.M., and Wurtman, R.J.

Stimulation of C<sup>14</sup>-melatonin synthesis from C<sup>14</sup>-tryptophan by noradrenaline in rat pineal in organ culture.

*Proc. Nat. Acad. Sci.*, 62:544-549, 1969.

[\[PDF\]](#) , PID: 113, PK: 336, [Admin](#)

Axelrod, J., Wurtman, R.J., and Snyder, S.H.

Control of hydroxyindole-O-methyltransferase activity in the rat pineal gland by environmental lighting.

*J. Biol. Chem.*, 240:949-954, 1965.

[\[PDF\]](#) , PID: 37, PK: 325, [Admin](#)

Axelrod, J., and Wurtman, R.J.

Melatonin synthesis in the hen pineal gland and its control by light.

*Nature*, 201(4924):1134, 1964.

[\[PDF\]](#) , PID: 23, PK: 323, [Admin](#)

Brzezinski, A., Ducherty, G., Zhdanova, I.V., Wurtman, R.J., and Ford, I.

Effect of exogenous melatonin on sleep - a meta-analysis of 14 controlled clinical trials.

*Sleep Medicine Reviews*, 9:41-50, 2005.

[\[PDF\]](#) , PID: 988, PK: 364, [Admin](#)

Brzezinski, A., Lynch, H.J., Seibel, M.M., Deng, M.H., Nader, T.M., and Wurtman, R.J.

The circadian rhythm of plasma melatonin during the normal menstrual cycle and in amenorrheic women.

*J. Clin. Endocrin. Metab.*, 66(5):891-895, 1988.

[\[PDF\]](#) , PID: 743, PK: 353, [Admin](#)

Brzezinski, A., Lynch, H.J., and Wurtman, R.J.

Possible contribution of melatonin to the timing of the luteinizing hormone surge.

*New Eng. J. Med.*, 316:1550-1551, 1987.

[\[PDF\]](#) , PID: 719, PK: 351, [Admin](#)

Brzezinski, A., Seibel, M.M., Lynch, H.J., Deng, M.H., and Wurtman, R.J.

Melatonin in human preovulatory follicular fluid.

*J. Clin. Endocrin. Metab.*, 64(4):865-867, 1987.

[\[PDF\]](#) , PID: 707, PK: 350, [Admin](#)

Brzezinski, A., and Wurtman, R.J.

The pineal gland: Its possible roles in human reproduction.  
*Obstetrical & Gynecological Survey*, 43(4):197-207, 1988.

[\[PDF\]](#) , PID: 685, PK: 352, [Admin](#)

Cardinali, D.P., Larin, F., and Wurtman, R.J.

Control of the rat pineal gland by light spectra.

*Proc. Nat. Acad. Sci.*, 69(8):2003-2005, 1972.

[\[PDF\]](#) , PID: 188, PK: 341, [Admin](#)

Cardinali, D.P., Larin, F., and Wurtman, R.J.

Action spectra for effects of light on hydroxyindole-O-methyl transferases in rat pineal, retina and harderian gland.

*Endocrin.*, 91(4):877-886, 1972.

[\[PDF\]](#) , PID: 190, PK: 342, [Admin](#)

Chu, E.W., Wurtman, R.J., and Axelrod, J.

An inhibitory effect of melatonin on the estrous phase of the estrous cycle of the rodent.

*Endocrin.*, 75(2):238-242, 1964.

[\[PDF\]](#) , PID: 24, PK: 324, [Admin](#)

Dollins, A.B., Lynch, H.J., Wurtman, R.J., Deng, M.H., and Lieberman, H.R.

Effects of illumination on human nocturnal serum melatonin levels and performance.

*Physiol. & Beh.*, 53:153-160, 1993.

[\[PDF\]](#) , PID: 849, PK: 201, [Admin](#)

Dollins, A.B., Zhdanova, I.V., Wurtman, R.J., Lynch, H.J., and Deng, M.H.

Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance.

*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 91:1824-1828, 1994.

[\[PDF\]](#) , PID: 870, PK: 202, [Admin](#)

Jimerson, D.C., Lynch, H.J., Post, R.M., Wurtman, R.J., and Bunney, Jr., W.E.

Urinary melatonin rhythms during sleep deprivation in depressed patients and normals.

*Life Sci.*, 20:1501-1508, 1977.

[\[PDF\]](#) , PID: 339, PK: 346, [Admin](#)

Lieberman, H.R., Waldhauser, F., Garfield, G., Lynch, H.J., and Wurtman, R.J.

Effects of melatonin on human mood and performance.

*Brain Res.*, 323:201-207, 1984.

[\[PDF\]](#) , PID: 598, PK: 177, [Admin](#)

Lynch, H.J., Eng, J.P., and Wurtman, R.J.

Control of pineal indole biosynthesis by changes in sympathetic tone caused by factors other than environmental lighting.

*Proc. Nat. Acad. Sci.*, 70(6):1704-1707, 1973.

[\[PDF\]](#) , PID: 224, PK: 344, [Admin](#)

Lynch, H.J., Wang, P., and Wurtman, R.J.

Increase in rat pineal melatonin content following L-dopa administration.

*Life Sci.*, 12(4):145-151, 1973.

[\[PDF\]](#) , PID: 218, PK: 343, [Admin](#)

Lynch, H.J., Wurtman, R.J., Moskowitz, M.A., Archer, M.C., and Ho, M.H.

Daily rhythm in human urinary melatonin.

*Science*, 187:169-171, 1975.

[\[PDF\]](#) , PID: 277, PK: 161, [Admin](#)

Moore, R.Y., Heller, A., Wurtman, R.J., and Axelrod, J.

Visual pathway mediating pineal response to environmental light.

*Science*, 155(3759):220-223, 1967.

[\[PDF\]](#) , PID: 62, PK: 330, [Admin](#)

O'Rourke, D., Wurtman, J.J., Wurtman, R.J., Chebli, R., and Gleason, R.

Treatment of seasonal depression with d-fenfluramine.

J. Clin. Psychiatry, 50(9):343-347, 1989.

[\[PDF\]](#) , PID: 751, PK: 354, [Admin](#)

Roth, W.D., Wurtman, R.J., and Altschule, M.D.

Morphologic changes in the pineal parenchyma cells of rats exposed to continuous light or darkness.

Endocrin., 71(6):888-892, 1962.

[\[PDF\]](#) , PID: 9, PK: 318, [Admin](#)

Shein, H.M., Wurtman, R.J., and Axelrod, J.

Synthesis of serotonin by pineal glands of the rat in organ culture.

Nature, 213(5077):730-731, 1967.

[\[PDF\]](#) , PID: 60, PK: 329, [Admin](#)

Shein, H.M., and Wurtman, R.J.

Cyclic adenosine monophosphate: Stimulation of melatonin and serotonin synthesis in cultured rat pineals.

Science, 166:519-520, 1969.

[\[PDF\]](#) , PID: 133, PK: 338, [Admin](#)

Shein, H.M., and Wurtman, R.J.

Stimulation of [<sup>14</sup>C]tryptophan 5-hydroxylation by norepinephrine and dibutyryl adenosine 3', 5', monophosphate in rat pineal organ cultures.

Life Sci., 10(1):935-940, 1971.

[\[PDF\]](#) , PID: 169, PK: 340, [Admin](#)

Snyder, S.H., Axelrod, J., Wurtman, R.J., and Fischer, J.E.

Control of 5-hydroxytryptophan decarboxylase activity in the rat pineal gland by sympathetic nerves.

J. Pharmacol. Exp. Ther., 147(3):371-375, 1965.

[\[PDF\]](#) , PID: 38, PK: 326, [Admin](#)

Waldhauser, F., Waldhauser, M., Liberian, H.R., Deng, M.H., Lynch, H.J., and Wurtman, R.J.

Bioavailability of oral melatonin in humans.

Neuroendocrin., 39:307-313, 1984.

[\[PDF\]](#) , PID: 573, PK: 347, [Admin](#)

Waldhauser, F.W., Weizenbacher, G., Frisch, H., Zeitlhuber, U., Waldhauser, M., and Wurtman, R.J.

Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence.

The Lancet, February 1984:362-365, 1984.

[\[PDF\]](#) , PID: 574, PK: 348, [Admin](#)

Wurtman, R.J.

Melatonin.

Encyclopedia of Neuroscience, 3rd edition [on CD ROM] (G. Adelman, B.H. Smith, eds.) Elsevier Science, 2004.

[not available] , PID: 974, PK: 363, [Admin](#)

Wurtman, R.J.

Melatonin.

Encyclopedia of Dietary Supplements (P. Coates, et al. eds), Marcel Dekker, Inc. (In Press, Galley Proof), 2005.

[\[PDF\]](#) , PID: 1004, PK: 365, [Admin](#)

Wurtman, R.J.

Ramelteon, a novel treatment for the treatment of insomnia.

Expert Rev. Neurotherapeutics, 6(7):957-964, 2006.

[\[PDF\]](#) , PID: 1003, PK: 366, [Admin](#)

Wurtman, R.J.

Ramelteon: A melatonin receptor agonist.

Sleep Pharmacology: Basic Science and Clinical Applications, :, 2008.

[\[PDF\]](#) , PID: 1031, PK: 367, [Admin](#)

Wurtman, R.J.

Use of melatonin to promote sleep.

*U.S. Neurology*, 8(1):10-, 2012.

[\[PDF\]](#) , PID: 1049, PK: 1121, [Admin](#)

Wurtman, R.J., Altschule, M.D., and Holmgren, U.

Effects of pinealectomy and of a bovine pineal extract in rats.

*Amer. J. Physiol.*, 197(1):108-110, 1959.

[\[PDF\]](#) , PID: 3, PK: 316, [Admin](#)

Wurtman, R.J., Axelrod, J., Sedvall, G., and Dick/WWW, R.Y.

Photic and neural control of the 24-hour norepinephrine rhythm in the rat pineal gland.

*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 157(3):487-492, 1967.

[\[PDF\]](#) , PID: 71, PK: 331, [Admin](#)

Wurtman, R.J., Axelrod, J., and Anton-Tay, F.

Inhibition of the metabolism of H<sup>3</sup>-melatonin by phenothiazines.

*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 161(2):367-372, 1968.

[\[PDF\]](#) , PID: 83, PK: 332, [Admin](#)

Wurtman, R.J., Axelrod, J., and Chu, E.W.

Melatonin, a pineal substance: Effect on the rat ovary.

*Science*, 141(3577):277-278, 1963.

[\[PDF\]](#) , PID: 12, PK: 319, [Admin](#)

Wurtman, R.J., Axelrod, J., and Fischer, J.E.

Melatonin synthesis in the pineal gland: Effect of light mediated by the sympathetic nervous system.

*Science*, 143(3612):1328-1330, 1964.

[\[PDF\]](#) , PID: 22, PK: 322, [Admin](#)

Wurtman, R.J., Axelrod, J., and Kelly, D.E. *The Pineal*, Academic Press, New York, 1968. Anton-Tay, F., Chou, C., Anton, S., and Wurtman, R.J.

Brain serotonin concentration: Elevation following intraperitoneal administration of melatonin.

*Science*, 162:277-278, 1968.

[\[PDF\]](#) , PID: 102, PK: 333, [Admin](#)

Wurtman, R.J., Axelrod, J., and Phillips, L.S.

Melatonin synthesis in the pineal gland: Control by light.

*Science*, 142(3595):1071-1073, 1963.

[\[PDF\]](#) , PID: 17, PK: 320, [Admin](#)

Wurtman, R.J., Axelrod, J., and Potter, L.T.

The uptake of H<sup>3</sup>-melatonin in endocrine and nervous tissues and the effects of constant light exposure.

*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 143(3):314-318, 1964.

[\[PDF\]](#) , PID: 20, PK: 321, [Admin](#)

Wurtman, R.J., Roth, W., Altschule, M.D., and Wurtman, J.J.

Interactions of the pineal and exposure to continuous light on organ weights of female rats.

*Acta Endocrinologica*, 36:617-624, 1961.

[\[PDF\]](#) , PID: 7, PK: 317, [Admin](#)

Wurtman, R.J., Shein, H.M., Axelrod, J., and Larin, F.

Incorporation of <sup>14</sup>C-tryptophan into <sup>14</sup>C-protein by cultured rat pineals: Stimulation by i-norepinephrine.

*Proc. Nat. Acad. Sci.*, 62(3):749-755, 1969.

[\[PDF\]](#) , PID: 119, PK: 337, [Admin](#)

Wurtman, R.J., Shein, H.M., and Larin, F.

Mediation by  $\beta$ -adrenergic receptors of effects of norepinephrine on pineal synthesis of [<sup>14</sup>C]serotonin and [<sup>14</sup>C]melatonin.

*J. Neurochem.*, 18:1683-1687, 1971.

[\[PDF\]](#) , PID: 154, PK: 339, [Admin](#)

Wurtman, R.J., and Anton-Tay, F.

The mammalian pineal as a neuroendocrine transducer.

*Recent Progr. Hormone Res.*, 25:493-522, 1969.

[\[PDF\]](#) , PID: 104, PK: 334, [Admin](#)

Wurtman, R.J., and Axelrod, J.

The pineal gland.

*Sci. Amer.*, 213(1):50-60, 1965.

[\[PDF\]](#) , PID: 40, PK: 327, [Admin](#)

Wurtman, R.J., and Axelrod, J.

Effect of chlorpromazine and other drugs on the disposition of circulating melatonin.

*Nature*, 212(5059):312, 1966.

[\[PDF\]](#) , PID: 49, PK: 328, [Admin](#)

Wurtman, RJ

Physiology and clinical use of melatonin.

[\[PDF\]](#) , PID: 1050, PK: 1120, [Admin](#)

Zhdanova, I., Wurtman, R.J., Balcioglu, A., Kartashov, A.I., and Lynch, H.J.

Edogenous melatonin levels and the fate of exogenous melatonin: Age effects.

*J. Gerontology*, 53A(4):B293-B298, 1998.

[\[PDF\]](#) , PID: 954, PK: 211, [Admin](#)

Zhdanova, I.V., Wurtman, R.J., Lynch, H.J., Ives, J.R., Dollins, A.B., Morabito, C., Matheson, J.K., and Schomer, D.L.

Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening.

*Clin. Pharm. Therap.*, 57(5):552-558, 1995.

[\[PDF\]](#) , PID: 891, PK: 203, [Admin](#)

Zhdanova, I.V., Wurtman, R.J., Morabito, C., Piotrovskaya, V.R., and Lynch, H.J.

Effects of low oral doses of melatonin, given 2-4 hours before habitual bedtime, on sleep in normal young humans.

*Sleep*, 19(5):423-431, 1996.

[\[PDF\]](#) , PID: 906, PK: 207, [Admin](#)

Zhdanova, I.V., Wurtman, R.J., Regan, M.M., Taylor, J.A., Shi, J.P., and LeClair, O.U.

Melatonin treatment for age-related insomnia.

*J. Clin. Endocrin. Metab.*, 86(10):4727-4730, 2001.

[\[PDF\]](#) , PID: 975, PK: 216, [Admin](#)

Zhdanova, I.V., Wurtman, R.J., and Wagstaff, J.

Effects of a low dose of melatonin on sleep in children with Angelman syndrome.

*J. Ped. Endocrin. Metab.*, 12:57-67, 1999.

[\[PDF\]](#) , PID: 940, PK: 212, [Admin](#)

Zhdanova, I.V., and Wurtman, R.J.

Efficacy of melatonin as a sleep-promoting agent.

*J. Biol. Rhythms*, 12(6):644-650, 1997.

[\[PDF\]](#) , PID: 950, PK: 210, [Admin](#)

**[The Massachusetts Institute of Technology department of Brain and Cognitive Sciences](#)**

Richard Wurtman, M.D.

Massachusetts Institute of Technology

77 Massachusetts Ave 46-5023

Cambridge, MA 02139

Phone: (617) 253-6732

Email: [dick@mit.edu](mailto:dick@mit.edu)

## ...un reloj que lo controla todo...

### Descubrimiento del reloj central de mamíferos

#### Localización

#### Características neuroanatómicas

#### ¿Cual ha sido la bibliografía utilizada?

**E**n torno al año 1950 varios laboratorios ya habían demostrado que la generación y la regulación de los ritmos circadianos en animales multicelulares era el producto de una especialización del sistema nervioso. El famoso psicobiólogo [Curt Richter](#) anunció en 1960 que debía existir un marcapasos circadiano crítico que se localizaba en el hipotálamo anterior, aunque no supo concretar su localización exacta. Por esa época, la región anterior hipotalámica estaba pobremente descrita, anatómicamente, y completamente desconocida en su funcionalidad.

Fueron dos campos de investigación los que consiguieron apuntar directamente a una región específica del hipotálamo como el reloj central buscado:

Por un lado, los estudios llevados a cabo por el Dr. [Robert Y. Moore](#) en la Universidad de Chicago, en los que mediante una técnica recientemente desarrollada, el trazado axónico por autorradiografía, demostró la existencia de un vía anatómica directa desde la retina hasta una región del hipotálamo anterior, los núcleos supraquiasmáticos (NSQ).

Y por otro, mediante lesiones específicas de los NSQ se consiguió confirmar su implicación clave en la generación de la ritmicidad circadiana de mamíferos. Este gran paso en la Cronobiología fue llevado a cabo en 1972 por dos laboratorios de manera independiente, el grupo de Moore y Eichler y el de [Stephan y Zucker](#).

Aún así, aunque estos datos daban un argumento sólido en favor de los NSQ, la comunidad científica no se dio por satisfecha. Los datos definitivos fueron apareciendo poco a poco a lo largo de los últimos 20 años.

**E**l primero fue un trabajo de Inouye y Kawamura en 1979 que demostraba que extrayendo los NSQ de una rata se generaba la pérdida de los ritmos circadianos de actividad eléctrica en ciertas regiones del cerebro pero, sin embargo, se **preservaba la ritmicidad** de la tasa de disparo (firing rate) dentro de esos NSQ aislados.

Este resultado fue confirmado y extendido por varios estudios posteriores, los cuales demostraron tanto la preservación del ritmo de la tasa de disparo del NSQ como de la utilización de la glucosa en cortes mantenidos *in vitro*.

Así, los datos disponibles a mitad de los años 80 apuntaban a que la extirpación de los NSQ producía la pérdida de **casí todas** las funciones circadianas estudiadas, además de que él mismo mantenía su ritmicidad en aislamiento tanto *in vivo* como *in vitro*.

**E**l paso final para establecerlo como el marcapasos principal de mamíferos fue gracias a una serie de estudios innovadores basados en el trasplante de tejido neural. Aunque hubieron trabajos preliminares, presentados por Drucker-Colin y por Sawaki, el primer experimento definitivo fue el publicado por [Lehman](#) en 1987, el cual evidenciaba el papel crítico del trasplante y la supervivencia del tejido del NSQ para el restablecimiento de la ritmicidad perdida por una previa extirpación del NSQ.

Le siguieron más estudios que confirmaban los resultados pero éstos, que usaban NSQ fetal para que el injerto fuese completamente efectivo, no fueron capaces de responder a las críticas que apuntaban que la ritmicidad restablecida no era por efecto de los NSQ fetales transplantados sino por la estimulación de la función inactiva del NSQ del hospedador que aún le quedaba.

Esta crítica fue finalmente superada al demostrarse que el trasplante del NSQ fetal de un hámster **mutante**, llamado **tau** (que presentaba un período de oscilación endógena de 20 horas) restablecía la ritmicidad de un hámster silvestre (con un período intrínseco de 24 horas) al que le habían lesionado inicialmente los NSQ, pero además con la peculiaridad de que **NO** se restablecía el ritmo con el período del hospedador (24h), sino que expresaba el del donante (20h).

**D**e esta manera todos los datos apoyaron la idea de que los núcleos supraquiasmáticos eran y son el marcapasos circadiano responsable de generar y mantener la organización temporal de la mayoría de funciones fisiológicas, endocrinas y comportamentales de mamíferos.

Línea argumental seguida de Moore RY y Silver R 1

## Localización del reloj central

**A**unque normalmente se le nombra en singular, se trata en realidad de dos núcleos supraquiasmáticos (NSQ), que como su nombre indica se encuentran situados por encima del quiasma óptico, lugar de entrecruzamiento de los nervios ópticos, derecho e izquierdo, provenientes de la retina de cada ojo.





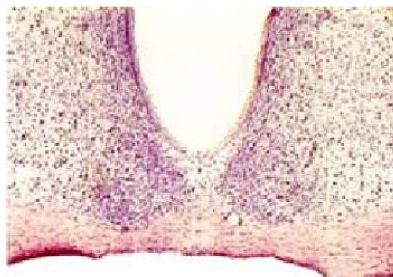
Cerebro y ojos de ratón, perfundidos previamente con paraformaldehído [2](#)

Desde el quiasma óptico se separa una serie de axones que van a terminar principalmente en la región hipotalámica dorsal a ella, que es el lugar donde se encuentran los NSQ. Este tracto nervioso de comunicación entre la retina y los NSQ se le ha denominado Tracto Retinohipotalámico.

## Características Neuroanatómicas

**S**

Mediante tinciones de tejido clásicas, como la de Nissl o violeta de Cresilo, se observa el NSQ como dos esferas ligeramente ovoides, de 1mm de diámetro y con un volumen total de 0,068 mm<sup>3</sup>.



**S**e encuentran formados por unas 9000 neuronas en la rata y unas 16000 en los humanos. No sólo se encuentran en mamíferos sino que también en aves y reptiles. Ambos núcleos se encuentran conectados por numerosos circuitos locales y actúan funcionalmente como una unidad estructural.

Teniendo en cuenta criterios anatómicos y neuroquímicos es posible diferenciar el NSQ en dos zonas: la dorsomedial (llamada **shell**) y la ventrolateral (llamada **core**).

La zona dorsomedial es el verdadero marcapasos, generando ritmos de actividad nerviosa de manera autosostenido y que será exparcida a todo el . Por el contrario, la ventrolateral es la que recibe las entradas procedentes de la retina y no es capaz de generar ritmos en condiciones ambientales constantes.

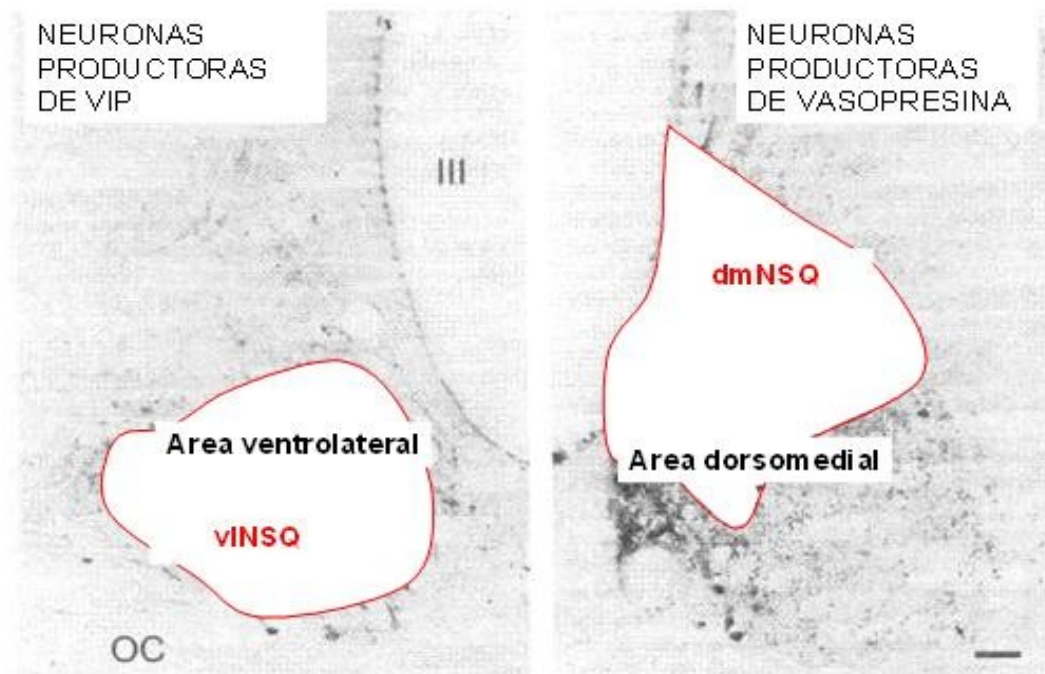
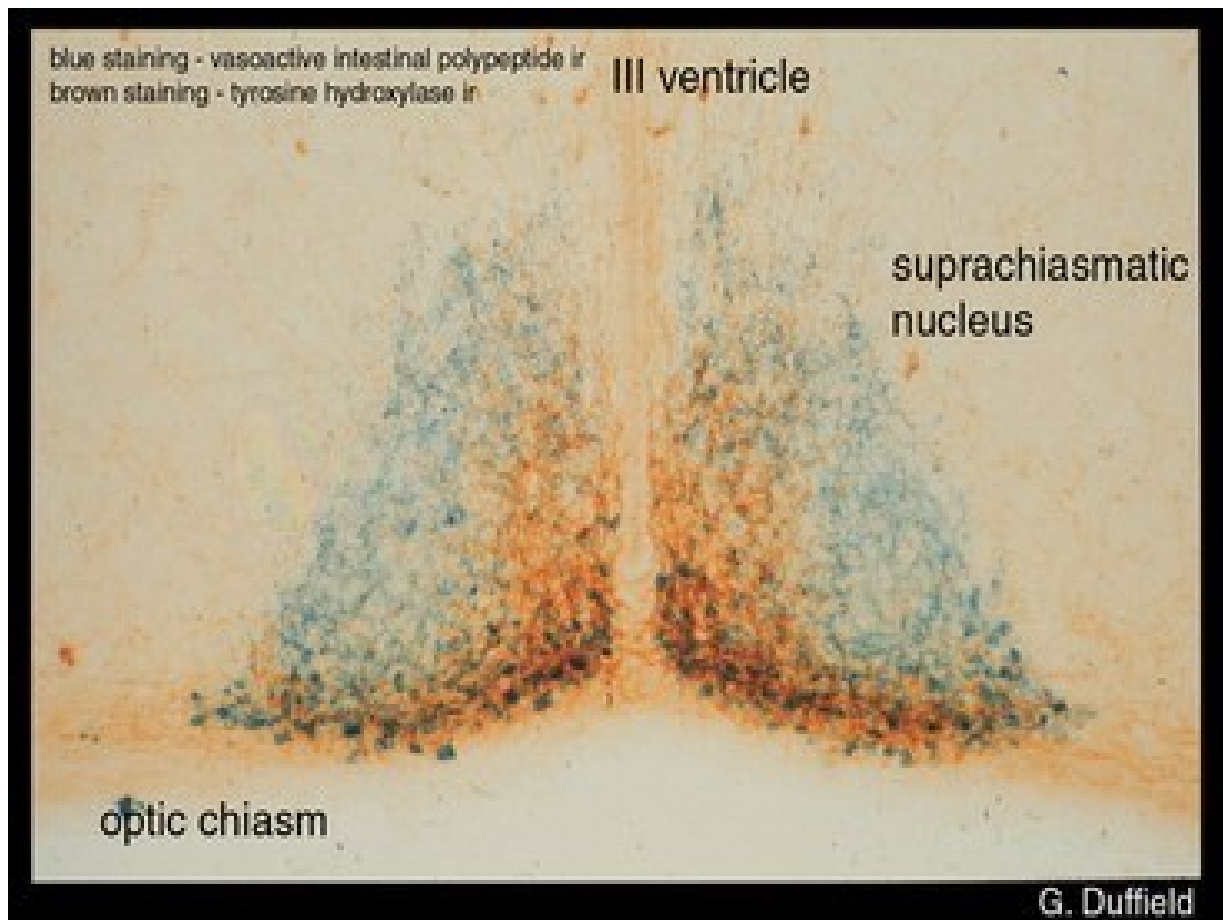


Figura 3.- Citoarquitectura del núcleo supraquiasmático de rata. En el área dorsomedial abundan las neuronas productoras de VP ( vasopresina) mientras que en el área ventrolateral predominan las productoras de VIP. El área ventrolateral recibe las conexiones del tracto retinohipotalámico . El área dorsomedial es la responsable de la actividad marcapasos.



Los NSQ transducen información temporal de zeitgeber ambientales en códigos de naturaleza neural o humoral, los cuales proporcionan la fase de oscilación para los ritmos endógenos.

## El Núcleo Supraquiasmático

[Bibliografía y Fuentes utilizadas en este tema](#)

# Descubrimiento del reloj en mamíferos

1-Línea argumental seguida del Volumen especial sobre *el Núcleo supraquiasmático* de la revista *Chronobiology International* en su Volumen 15, Número 5, del año 1998

**[The Suprachiasmatic Nucleus and circadian function: An Introduction.](#)** Rae Silver and Robert Y Moore. *Chronobiology International* 1998; 15(5): vii-x

**[Suprachiasmatic Nucleus Organization.](#)** Robert Y Moore and Rae Silver. *Chronobiology International* 1998; 15(5): 475-487

# Localización

2-Foto tomada por Pablo Vivanco Jódar, mientras su estancia postdoctoral en Stony Brook University (New York)

## Características fundamentales

-Linea base seguida de la introducción de la [tesis doctoral de Juan Chiesa](#) (2005) . Grup de Cronobiologia. Universitat de Barcelona

[Encarrilamiento](#)

**...encarrilamiento...**



**¿Qué es el encarrilamiento?**

**Criterios que debe seguir un ritmo encarrilado**

**Ritmo Encarrilado Vs Ritmo Sincronizado**

**Modelo Paramétrico Vs Modelo No Paramétrico**

**¿Cual ha sido la bibliografía utilizada?**

**E**n los mamíferos, el reloj central que concierne la ritmicidad de la mayoría de funciones biológicas se encuentra dentro del hipotálamo, en el [núcleo supraquiasmático](#). Este director de orquesta genera una señal rítmica que se repite con una periodicidad (designado con la letra griega *tau*) que es propia y característica, y suele ser distinta de 24 horas.

Ésta es la **base de la Cronobiología**: Es el propio organismo el que posee un reloj endógeno, que genera un *orden temporal interno*, para así poder encuadrar cada una de sus actividades biológicas a un momento, a una hora concreta.

Sin embargo, como el organismo vive en un medio ambiente que es cíclico (de más o menos 24 horas de periodicidad), el reloj central debe ajustar su período endógeno con respecto al ambiente externo. De esta manera, si es capaz de corregir la diferencia de periodicidad con el exterior y poder sincronizarse a éste, puede encuadrar sus actividades biológicas con respecto a eventos que suceden en el ciclo de 24 horas externo, como son los cambios de iluminación del alba y del crepúsculo, el momento de alimentarse, el momento de irse a dormir, etc.

## ¿Qué es el encarrilamiento?

**E**ncarrilar es el proceso físico por el cual dos sistemas que se encuentran inicialmente oscilando con periodos distintos llegan a obtener finalmente el mismo periodo tras el transcurso de un tiempo.

Encarrilamiento o, en inglés, *entrainment* es un término que fue acuñado por el físico holandés Christiaan Huygens al examinar, un día de 1665 que se encontraba enfermo en cama, el efecto de dos péndulos unidos por una madera. Éstos, cada vez que se les dejaba oscilar libremente lo hacían con un periodo distinto (uno más rápido y otro más lento), pero poco a poco iban aproximando su periodicidad hasta, al final, oscilar rítmicamente ambos con el mismo periodo.

Este mismo fenómeno es el pilar fundamental de la Cronobiología. Bajo esta disciplina se podría definir encarrilar como adecuar la periodicidad endógena, propia de un organismo hacia otra que le es impuesta de manera externa, por un factor ambiental. Dicho de otro modo, el reloj biológico del ser vivo va a sincronizar su ritmicidad hacia la del ciclo externo.

**Z**eitgeber es como se llama a aquel agente ambiental externo capaz de producir ese encarrilamiento verdadero en la ritmicidad de un organismo. Esta palabra alemana se la adjudicó en 1951 uno de los grandes padres de la Cronobiología moderna, Jürgen Aschoff, y cuya traducción es 'dador de tiempo'.

El *zeitgeber* principal en la naturaleza es el ciclo día-noche, es decir, la alternancia de la luz y la oscuridad, cuyo período es cercano a las 24 horas. Sin embargo, no es el único. También han sido identificados como zeitgebers en distintas especies animales la temperatura e incluso la disponibilidad del alimento.

No todos los agentes ambientales se comportan de la misma manera ante los ritmos. Un agente puede ser sincronizador de éstos pero no encarrilador y, sin embargo, un ritmo encarrilado siempre se encuentra sincronizado. Para poder entender bien esta distinción hay que tener claros los criterios para el encarrilamiento, la diferencia entre sincronizado y encarrilado y, finalmente, el concepto de Masking



## Encarrilamiento

### Criterios para el encarrilamiento <sup>1</sup>

**E**n el medio natural existen multitud de agentes sincronizadores. Para poder diferenciar un zeitgeber, que implica el proceso de encarrilamiento, de un simple agente sincronizador, que no lo

implica, es necesario estudiar al animal (o al humano) en medios controlados.

De esta manera para demostrar que una variable ambiental actúa como *zeitgeber* sobre el sistema circadiano se deben cumplir los siguientes criterios:

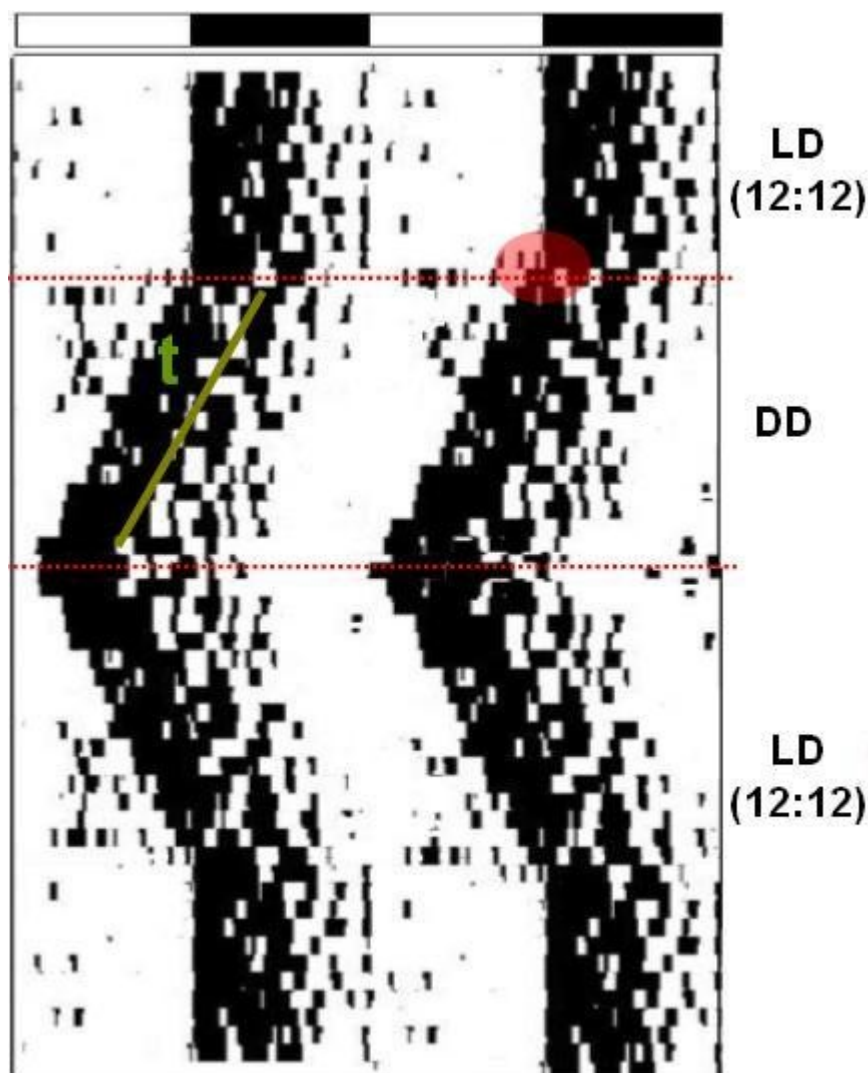
**1)** En ausencia de otros agentes sincronizadores, **el ritmo observado en el animal debe entrar en curso libre con un período que sea distinto al del *zeitgeber* bajo estudio** cuando éste no se encuentre presente en el medio.

**2) Control del período.** Una vez se exponga el *zeitgeber*, el período del ritmo observado en el animal se debe ajustar igual al ejercido por el *zeitgeber*.

**3) Relación estable y mantenida entre la fase del ritmo observado y la del *zeitgeber*.**

**4) Control de fase.** Cuando el *zeitgeber* sea eliminado, el ritmo observado debe partir en curso libre desde la fase determinada por el *zeitgeber*, y no desde la fase que tenía previo a introducirse el *zeitgeber*.

**P**or ejemplo, en el siguiente **actograma** estudiaremos si la luz (o el ciclo que genera día-noche) actúa como *zeitgeber* sobre el ritmo circadiano de actividad locomotora de un animal.



**E**n la primera fase, LD 12:12 (es decir, 12 horas de luz y 12 de oscuridad), el animal hizo su actividad locomotora casi exclusivamente en la fase de oscuridad.

En ese momento, sea cual fuese el periodo endógeno que tuviera el animal, éste se vió forzado

hacia la periodicidad externa del *zeitgeber* bajo estudio, en este caso a las 24 horas del ciclo día-noche.

Cuando se puso al animal en DD, es decir, en oscuridad continua, el animal dejó de estar bajo la influencia del *zeitgeber* y pudo expresar su propia ritmicidad endógena. En este ejemplo, el animal presentó un tau (calculado y representado como **t**, de color **verde**, en la imagen) de 23'5 horas.

Finalmente, en la tercera fase se volvió a presentar el ciclo de luz-oscuridad LD 12:12. Se observa como el ritmo de actividad locomotora volvió lentamente, como se dice en Cronobiología, resincronizando día a día, hasta alcanzar finalmente la fase final nocturna que presentaba inicialmente, y mantenerla ya hasta el final del registro.

**E**l punto clave para distinguir el posible estado encarrilado del ritmo, y por tanto, si el agente externo es un *zeitgeber*, se encuentra en el primer o primeros días de pasar de tener el *zeitgeber* a no tenerlo.

En el ejemplo, sería el paso de **LD 12:12** a **DD**, y está señalado en la imagen como un **círculo rojo** resaltando la fase del ritmo que presentó el animal justo después de haberle quitado la luz (su ciclo día-noche) y dejarlo en oscuridad continua durante unos días.

### ¿Es lo mismo decir ritmo encarrilado y ritmo sincronizado? 2

**NO.** Aunque el primero implica el segundo, sincronización no implica necesariamente encarrilamiento.



## Encarrilamiento

### Bibliografía y Fuentes utilizadas en este tema

## Christiann Huygens

1- Información de su vida obtenida de Wikipedia.

## Criterios para el encarrilamiento

1- Tomado del capítulo 2 "Characteristic of circadian clocks", del libro *The clocks that time us*, cuyos autores son Moore-Ede, Sulzman y Fuller, publicado por Harvard University Press en 1982.

## Ritmo encarrilado versus sincronizado

1- Ciertas imágenes del flash (como los actogramas o el video de los roedores haciendo rueda) se han obtenido del grupo de Cronobiología de la Universidad de Murcia.

# El Reloj Molecular

---

## ...el reloj molecular...

### Descifrando el reloj

#### Los personajes

La Trama

#### ¿Cual ha sido la bibliografía utilizada?

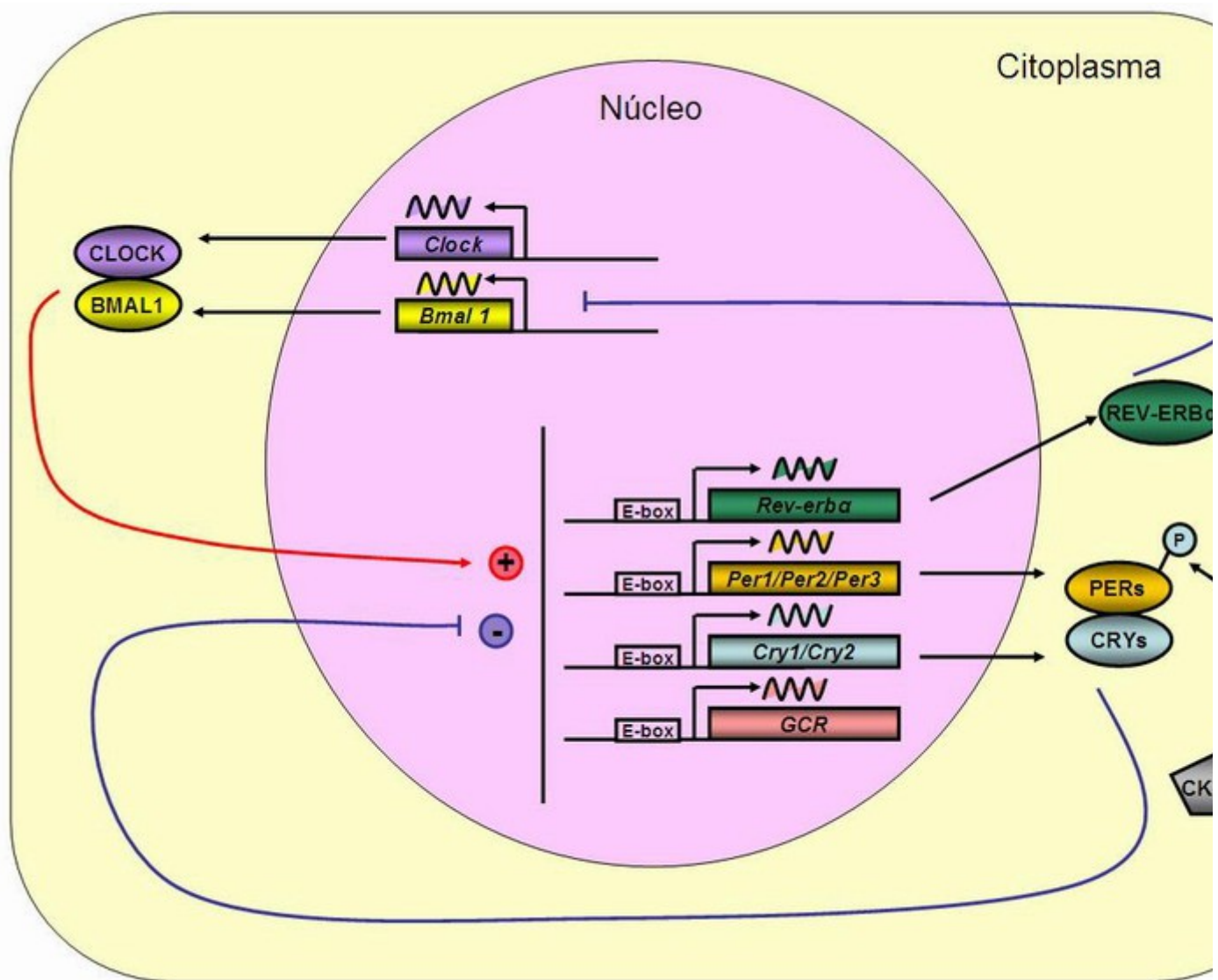
En esta última década ha habido un espectacular avance hacia la comprensión del mecanismo molecular implicado en el funcionamiento del reloj circadiano. Tanto en el reloj central, el núcleo supraquiasmático de mamíferos, como en los relojes periféricos se ha descubierto que el mecanismo es similar: Una red de bucles de retroalimentación, o **feed-back**, transcripcionales positivos y negativos que conducen a una ritmicidad endógena cercana a las 24 horas.

Los componentes del reloj molecular se definen como aquellos genes cuyos productos proteicos son necesarios para la generación y regulación de los ritmos circadianos dentro de las células individuales a lo largo del organismo.

El reloj de mamíferos se compone, por el momento, de tres genes **Period** (*Per1*, *Per2* y *Per3*), dos genes **Cryptochrome** (*Cry1* y *Cry2*), el gen **Bmal1** y el gen **Clock**.

La oscilación de la expresión de los genes reloj con un periodo circadiano es el resultado de la interacción de dichos componentes en bucles de retroalimentación interrelacionados.





## El Reloj Molecular

*Los personajes*

### CLOCK y BMAL1

Las proteínas CLOCK y BMAL1 pertenecen a una familia de factores de transcripción que poseen dominios funcionales del tipo bHLH (*basic-Helix-Loop-Helix*), y PAS (Period-Arnt-Single-minded, nombre de las tres proteínas que lo comparten).

Estos dominios bHLH y PAS les confieren la capacidad de unión al DNA, en el caso del primero, y de dimerización con otras proteínas, en el segundo.

Mediante experimentos de doble hibridación en levaduras se determinó que CLOCK y BMAL1 se unían formando un heterodímero.

Los heterodímeros formados por CLOCK-BMAL1 activan la transcripción de determinados genes al unirse específicamente a una región del ADN donde se localiza su promotor, conocida como caja E (*E-box*), siendo la secuencia de nucleótidos de dicha caja CACGTG.

De esta manera, CLOCK y BMAL1 se comportan como elementos positivos que activan la

transcripción de los genes Per (Per1, Per2 y Per3), los criptocromos (Cry1 y Cry2), el gen Rev-erb $\alpha$  (gen del receptor Nuclear huérfano-relacionado con el Ácido Retinoico) y otros genes controlados por el reloj (GCR).

---

## El Reloj Molecular

### Bibliografía y Fuentes utilizadas en este tema

- Reppert SM and Weaver DR (2002) Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 418: 935-941.
- Ko CH and Takahashi JS (2006) Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet* 2: 271-277. Este artículo puede obtenerse gratuitamente desde la web [\*\*Oxford Journals\*\*](#)
- Albrecht U and Eichel G (2003) The mammalian circadian clock. *Current Opinion in Genetics* 13: 271-277





