

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE MEDICINA, MEXICALI



***“La melatonina como tratamiento para la
sintomatología de climaterio”***

***Trabajo de tesis para obtener el grado de Maestría en
Ciencias de la Salud***

Presenta:

C. Judith Danelly Arellano Bedolla

Directora de Tesis:

M.C. Gloria Patricia Bonilla Monroy

Asesores:

Presidente

M.C. Gloria Patricia Bonilla Monroy
Profesor de Tiempo Completo del Departamento
de fisiología Médica, UABC, campus Mexicali

Sinodal

Dr. Raúl Díaz Molina
Jefe del Departamento de Posgrado e
Investigación, UABC campus Mexicali

Sinodal

M.C. Ma. Concepción Rosa Medina Ramírez
Médico Internista del IMSS y Profesor
de Bioestadística Médica

Sinodal

Mtra. Griselda Cruces y Rojas
Profesor de Tiempo Completo de la
Facultad de Medicina, UABC campus Mexicali

Sinodal

M.C. Valente Mérida Palacio
Médico Alergólogo Pediatra
Director y Jefe de la Clínica de Asma,
Alergia y Pediatría, Mexicali.

Agradecimientos

A Dios:

Por ayudarme a corregir mis errores al encaminar mi vida y por permitirme concluir este trabajo.

A mi Mamá:

Por ser lo más hermoso que llena totalmente mi vida, por ayudarme siempre y especialmente durante la realización de esta investigación, ella es el mejor ejemplo de vida del cual aprendo día a día, le agradezco inmensamente a Dios por haberme dado una mamá como ella y a ella por ser la mejor mamá del mundo.

A mi directora de tesis:

A quien respeto y agradezco profundamente todas sus enseñanzas con las cuales me ha educado tenazmente, sin olvidar jamás la tolerancia y paciencia que me ha tenido al brindarme su apoyo y ayuda incondicional al dirigir esta tesis y, principalmente le agradezco por poder contar con su amistad, sin una directora de tesis como ella no hubiese podido realizar ni concluir este estudio ni hubiese entendido lo que significa convertirse paso a paso en un investigador.

A todos los asesores:

Que participaron con su sabiduría, amistad y cariño con el fin de educarme para concluir de la mejor manera este trabajo y lograr mi formación como ser humano y como investigador.

A la Universidad Autónoma de Baja California:

Especialmente a la Facultad de Medicina Mexicali y a sus Directivos que apoyaron la apertura de la Clínica de Menopausia y Climaterio en el Centro de Diagnóstico con el fin de concluir esta investigación.

A mis maestros:

Quienes me han educado de la mejor manera para alcanzar los objetivos.

A las instancias:

Al laboratorio Medix que apoyó con Cronocaps de 3 mg y cápsulas de placebo para desarrollar esta investigación, así como a los representantes de laboratorio

que ayudaron a la Clínica de Menopausia y Climaterio con pláticas educativas y muestras médicas, también agradezco al Comité de Ética del Hospital General; el apoyo recibido por todos ellos fue sumamente importante para lograr la realización de esta investigación.

A todos mis amigos:

Es decir a mis compañeros de estudios durante la maestría y a todo el personal docente, administrativo y de intendencia que laboran en la Facultad de Medicina Mexicali, en el Centro de Diagnóstico y en el laboratorio, los cuales apoyaron en su totalidad este proyecto.

Dios los bendiga a todos y les siga otorgando la sabiduría para formar nuevos Médicos e Investigadores.

Índice de Abreviaturas

a.C	antes de Cristo
ADN	ácido desoxiribonucleico
a.m.	antes de mediodía
° C	grados centígrados
Cmáx	concentración máxima
CONAPO	Consejo Nacional de Población
ELISA	ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
FSH	hormona folículo estimulante
GnRH	hormona liberadora de gonadotropinas
HIOMT	hidroxi-indol-o-metiltransferasa
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
hrs	horas
IMAO	inhibidores de la enzima monoamino oxidasa
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
LH	hormona luteinizante
Mel1a	receptor 1a para melatonina
Mel1b	receptor 1b para melatonina
Mel1c	receptor 1c para melatonina
µa	media a
µb	media b
µL	microlitro
mg	miligramos
mL	mililitro
MT1	receptor 1 para melatonina
MT2	receptor 2 para melatonina
MT3	receptor 3 para melatonina
mU	miliunidades
mUI	miliunidades internacionales
n	tamaño de muestra
NAT	N-acetiltransferasa
nm	nanómetro

NOM	norma oficial mexicana
NSQ	núcleo supraquiasmático
OMS	Organización Mundial de la Salud
p	significancia estadística
p.m.	pasado mediodía
pg	picogramos
RNA _m	ácido ribonucleico mensajero
ROR _γ	isoforma gamma del receptor nuclear retinoico
ROR _{γ-t}	variante tor de la isoforma gamma del receptor nuclear retinoico
rpm	revoluciones por minuto
RZR/ROR	receptores nucleares retinoicos
RZR _α	isoforma alfa del receptor nuclear retinoico
RZR _β	isoforma beta del receptor nuclear retinoico
S	desviación estándar
T _{máx}	estado estable o transporte máximo
TRH	terapia de reemplazo hormonal
UABC	Universidad Autónoma de Baja California
V _{máx}	concentración inicial
Z _α	valor z para el nivel de significancia (1.645)
Z _β	valor z para el poder de la prueba (0.842)

Índice de Figuras

Figura 1. Secreción fisiológica de melatonina 30

Figura 2. Biosíntesis de Melatonina 32

Índice de Tablas

Tabla 1. Valores al inicio del estudio para el grupo placebo y tratamiento 63

Tabla 2. Valores al final del estudio para el grupo placebo y tratamiento 64

Tabla 3. Análisis de covarianza para los grupos placebo y tratamiento al final del estudio 67

Tabla 4. Valores iniciales por grupos de edad 70

Índice de Gráficas

Gráfica 1. Total de puntos para el grupo placebo en la escala de Greene al inicio y al final del estudio 65

Gráfica 2. Total de puntos para el grupo tratamiento en la escala de Greene al inicio y al final del estudio 65

Gráfica 3. Nivel de melatonina para el grupo placebo al inicio y al final del estudio 66

Gráfica 4. Nivel de melatonina para el grupo tratamiento al inicio y al final del estudio 67

Gráfica 5. Edad promedio general 68

Gráfica 6. Total de pacientes por grupos de edad 69

Gráfica 7. FSH por grupos de edad 70

Gráfica 8. Estradiol por grupos de edad 71

Índice General

Agradecimientos 3

Índice de abreviaturas 5

Índice de Tablas y Figuras 7

Resumen 10

Introducción 11

1. Marco Teórico 12

1.1 Climaterio y menopausia 12

1.2 Fisiología y fisiopatología del climaterio y la menopausia 16

1.3 Manifestaciones clínicas del síndrome climatérico 18

1.4 Diagnóstico 24

1.5 Historia de la glándula pineal y de la melatonina 26

1.6 Descripción de la melatonina 28

1.7 Biosíntesis de la melatonina en el humano 31

1.8 Receptores y mecanismos de acción de la melatonina 33

1.9 Usos terapéuticos de la melatonina 35

1.10 Importancia de la melatonina en la reproducción humana 37

1.11 Melatonina en la maduración sexual 38

1.12 Melatonina y Climaterio 40

1.13 Farmacología de la melatonina de origen sintético de 3 mg 44

2.	<i>Justificación</i>	46
3.	<i>Pregunta de investigación</i>	51
4.	<i>Objetivos</i>	51
5.	<i>Hipótesis de investigación</i>	52
6.	<i>Metodología</i>	53
7.	<i>Resultados</i>	63
8.	<i>Discusión</i>	71
9.	<i>Conclusiones</i>	74
10.	<i>Recomendaciones</i>	75
11.	<i>Bibliografía</i>	77
12.	<i>Anexos</i>	
I.	Cuestionario de la escala de Greene	87
II.	Proceso de referencia de pacientes a las instituciones de salud	88
III.	Nota de referencia a segundo nivel de atención	89
IV.	Certificado de aceptación del Comité de Ética	90
V.	Certificado analítico de placebo	91
VI.	Certificado analítico de melatonina	92
VII.	Carta de autorización para la impresión de la tesis	93

Resumen

Introducción: Es aceptada la relación que existe entre la glándula pineal, la melatonina y la reproducción humana y se sabe que existe un vínculo entre la adenohipófisis, las hormonas esteroideas y la melatonina durante el ciclo ovárico, la perimenopausia y la menopausia. **Objetivo:** Investigar los efectos de la administración diaria de 3 mg de melatonina en mujeres perimenopáusicas sobre los síntomas climatéricos medidos por la escala de Greene, los niveles de FSH, LH y Estradiol en plasma y melatonina en saliva. **Metodología:** Se realizó un ensayo clínico que incluyó 75 pacientes de 40 a 60 años de edad en perimenopausia, las cuales fueron distribuidas en un grupo de 37 pacientes tratadas con un placebo y un grupo de 38 pacientes a las que se les administró una dosis diaria de 3 mg de melatonina durante 12 semanas. Se determinaron al inicio y al final del estudio, los síntomas del síndrome del climaterio mediante la escala de Green, la concentración de melatonina en saliva mediante un ensayo inmunoenzimático tipo ELISA, y las concentraciones plasmáticas de FSH, LH y estradiol por quimioluminiscencia. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital General de Mexicali de ISESALUD. **Resultados:** las edades promedio para los grupos placebo y tratamiento respectivamente fueron: 49.02 ± 4.36 y 48.39 ± 4.14 ($p=0.261$). Las variables que presentaron una diferencia significativa al inicio del estudio entre el grupo placebo y el grupo tratamiento fueron los síntomas del síndrome del climaterio ($p=0.015$), concentración plasmáticas de FSH ($p=0.019$) y concentración plasmática de LH ($p=0.043$). Al final del estudio, las variables que presentaron una diferencia significativa entre el grupo placebo y el grupo tratamiento fueron los síntomas del síndrome del climaterio ($p=0.0005$) y la concentración en saliva de melatonina ($p=0.0005$). **Conclusiones:** La administración de una dosis diaria de 3 mg de melatonina durante 12 semanas produce una mejoría en los síntomas del síndrome del climaterio a nivel somático, vasomotor y psicológico, en la respuesta sexual y en los síntomas de ansiedad y depresión.

Introducción

La menopausia y el climaterio son etapas fisiológicas dentro de la vida de todas las mujeres que ocasionan cambios a nivel bio-psicológico que conlleva a malestares de diferente magnitud para cada mujer llegando a ser desde leves hasta severos en la esfera somática, vasomotora, sexual y emocional. En México no existen espacios ni planes específicos de atención en las instituciones de salud para las mujeres en esta etapa. La Norma Oficial Mexicana NOM-035-SSA2-2002, únicamente contempla terapias con hormonas esteroideas como tratamiento para mejorar dicha sintomatología.

I. Marco Teórico

1.1 Climaterio y menopausia

El climaterio es el período de transición entre los últimos años de la etapa reproductiva y la vida postreproductiva, que se inicia con la desaparición progresiva de la función ovárica e incluye la premenopausia, la perimenopausia y la postmenopausia (Bastian, 2003).

El síndrome climatérico es el conjunto de signos y síntomas que se presentan en la perimenopausia y que se manifiestan con diversos grados de severidad dependiendo de cada mujer y pueden ocasionar deterioro en la calidad de vida e incremento de la morbimortalidad general (NOM-035-SSA2-2002 y Canto de Cetina, 1996).

La premenopausia inicia a los 35 años de edad en promedio, con la presencia de irregularidades en el ciclo menstrual y asociadas a otros síntomas del climaterio. Los ciclos menstruales se vuelven más cortos o más largos, y puede aumentar el intervalo entre los mismos. También es común la presencia de sangrado intermenstrual debido a la pérdida del ritmo cíclico en la secreción de progesterona, lo cual se traduce en una alteración de la maduración de los folículos ováricos y en un estímulo persistente del endometrio (Uriza, 1997).

La perimenopausia inicia años antes de que aparezca la menopausia con la manifestación de las alteraciones endocrinas, biológicas y clínicas, y se prolonga hasta un año después de la menopausia (Canto de Cetina, 1996).

La menopausia se presenta a los 49 años de edad en promedio en la mujer mexicana. Se presenta como un evento único en la vida de la mujer y es la suspensión de los ciclos menstruales por un año consecutivo sin causa patológica o fisiológica obvia (NOM-035-SSA2-2002 y Canto de Cetina, 1996).

La postmenopausia es la etapa que comprende desde el último ciclo menstrual y el final del climaterio, este periodo concluye entre los 60 y 65 años de edad en promedio (Uriza, 1997).

Wu, (2005) postula que en el climaterio el número de folículos que se vuelven atrésicos es mucho mayor al número de folículos que logran la ovulación. Uriza, (1997) y Wu, (2005) describen la función del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas durante la vida, como un periodo de inmadurez, seguido por un periodo reproductivo maduro que concluye en senectud y pérdida de la función.

El climaterio es un periodo de transición entre “calidad contra cantidad” en la vida reproductiva, donde el organismo dispone de una buena calidad de energía y cantidad de tiempo con el fin de adaptarse al embarazo, al parto y la crianza, posteriormente el cuerpo ahorra energía para sobrevivir y suspende por sí

mismo la reproducción (Wu, 2005). En otras palabras, el humano invierte la mayor parte de su energía para el desarrollo y mantenimiento reproductivo, y el proceso de envejecimiento ocurre como resultado de una negligencia de los mecanismos de sobrevivencia dentro de las células y de las funciones de los aparatos y sistemas del cuerpo.

Las teorías sobre el envejecimiento del ovario y la menopausia inician hace 100 años, el promedio de vida para la mujer en esa época era de 30 a 40 años. Actualmente con los avances tecnológicos y de la medicina, se ha aumentado el tiempo promedio de vida a 70 años, siendo la menopausia vista como un efecto secundario del incremento en el periodo de vida de la mujer (Wu, 2005).

Una de las teorías actuales relacionadas con el climaterio es la “teoría celular”, en la cual se postula que *“La multiplicación celular favorece al sistema reproductivo mediante la reparación y mantenimiento del sistema. La menopausia aparece como consecuencia en el incremento de la sobrevivencia del animal”* (Wu, 2005), teoría que se comprueba en los roedores. Los ratones salvajes mantienen su capacidad reproductiva funcional hasta que fallecen en el campo a diferencia de los ratones de laboratorio, que se les protege del ambiente salvaje y pueden vivir más tiempo. La teoría celular postula que el ratón dedica la mayor parte de su energía al mantenimiento de la función reproductiva durante su vida y ésta necesita continuar solamente durante el periodo de supervivencia del animal en el campo. Los ratones de laboratorio

protegidos del medio ambiente al vivir más tiempo, tienen como efecto secundario el envejecer y frenar la reproducción como una especie de error del cuerpo o negligencia del sistema reproductor según los autores; es decir, el animal debería reproducirse durante todo su periodo de vida dentro de su ambiente natural, pero al protegerlo del ambiente salvaje se aumenta el tiempo de vida del animal y aparece por consecuencia un efecto secundario en el sistema reproductor, el cual suspende la capacidad reproductiva, lo que se traduce como envejecimiento de todos los órganos y sistemas pues el cuerpo ahorra energía con el fin de sobrevivir al evitar reproducirse. Estos autores sugieren que de esta manera sucede también en la mujer pues al aumentar la sobrevida aparece la menopausia como consecuencia. (Wu, 2005).

Por otro lado, la “teoría de la buena madre” postula que una mujer tiene riesgo de embarazo como resultado de un paralelismo entre el incremento en el número de hijos y la habilidad para criarlos. Este periodo contribuye al mantenimiento de la población, asegurando la supervivencia de los hijos (Wu, 2005).

La “teoría de la abuela” es una extensión de la teoría de la buena madre, la cual relaciona directamente el periodo de la menopausia con ser abuelas y postula que existe un alto riesgo de embarazo complicado a edades avanzadas. También reconoce la contribución de la abuela hacia sus nietos, para asegurar el mantenimiento y cuidado del niño y es parte de un esfuerzo reproductivo para

cuidar a los niños recién nacidos en la familia, y la abuela, asegura su crianza en caso de presentarse la muerte materna (Wu, 2005).

1.2 Fisiología y fisiopatología del climaterio y la menopausia

En la menopausia desaparece la ovulación debido a una falla ovárica secundaria al envejecimiento lo que ocasiona un desequilibrio en los niveles de hormonas circulantes como los estrógenos, progesterona, hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), que lleva al término de la etapa de reproducción (Prieto-Gómez, 2002). El desbalance hormonal ocasiona alteraciones endocrinológicas, metabólicas, y en la composición corporal. La predisposición genética de cada organismo influirá en que estas alteraciones generen, en mayor o menor medida, alteraciones a nivel de lípidos, aterogénesis, en la distribución de la grasa corporal y la remodelación del hueso, favoreciendo o no la presencia de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, diabetes tipo 2, dislipidemias, obesidad y osteoporosis (Pisabarro, 2000). Aunado a estos cambios neuroendócrinos, en cada mujer existen distintos hábitos higiénico-dietéticos y de estilo de vida como el sedentarismo en diversos grados, dietas excesivas en grasas saturadas, hierro y carbohidratos; tabaquismo, alcoholismo y un ambiente familiar propio de cada mujer que se acompaña con diferentes grados de ansiedad y de tristeza por la presencia del nido vacío, la crisis de la segunda mitad de la vida, problemas de pareja, divorcios, muerte de los padres y la conclusión de la etapa laboral productiva o jubilación (Polo-Kantola, 2001),

lo que ocasionan diversos grados de severidad en la sintomatología del síndrome climatérico (Pisabarro, 2000 y Prieto-Gómez, 2002).

La mujer nace con 2,000,000 de folículos dentro de los ovarios, sin embargo, en la pubertad quedan viables sólo 350,000 folículos en promedio, ocasionado por atresia natural (Uriza, 1997). Durante la etapa reproductiva, sólo 400 folículos maduran por completo y se liberan del ovario en forma de ovocitos secundarios a lo que se le llama ovulación. En cada ciclo menstrual u ovárico, muchos folículos primordiales empiezan a crecer y sólo uno madura óptimamente y, el resto de los folículos desarrollan atresia folicular (Uriza, 1997).

El ciclo reproductivo de la mujer cesa en la menopausia por la reducción en el número de los folículos primordiales dentro de los ovarios cuya gran mayoría se hacen refractarios a la acción de las hormonas gonadotrópicas hipofisiarias. Esto favorece una disminución progresiva en los niveles circulantes de estrógenos y progestágenos, lo que ocasiona que el cuerpo lúteo se vuelva irregular para luego desaparecer. Con la deficiente producción ovárica de estrógenos, se genera un aumento en la secreción de FSH y LH. A su vez, las células del estroma ovárico y de las glándulas suprarrenales aumentan la síntesis de andrógenos particularmente androstenediona, la cual es transformada a estrona a nivel del tejido adiposo donde se transforma en el principal estrógeno de la mujer postmenopáusica (Uriza, 1997).

En las mujeres los andrógenos funcionan de manera antagónica a los estrógenos, y su acción depende de su concentración circulante. Durante la etapa fértil los andrógenos no tienen acciones relevantes pero durante la menopausia cuando los niveles de estrógenos disminuyen, éstos producen diversos grados de masculinización ocasionando crecimiento del tamaño del clítoris, atrofia de los labios mayores y menores en la vulva, y aparición de vello de situación y forma masculina, además de cambios en el tono de la voz.

1.3 Manifestaciones clínicas del síndrome climatérico

Según la NOM-035-SSA2-2002 y Canto de Cetina (1996), el síndrome de climaterio se manifiesta como una reducción de la fertilidad, alteraciones en el ciclo menstrual, inestabilidad vasomotora (bochornos u oleadas de calor y sudoraciones frecuentes), alteraciones del tracto genitourinario (atrofia del epitelio genitourinario el cual se torna seco y fino, lo que ocasiona disuria, dispareunia, uretritis e infecciones), alteraciones somáticas (alteraciones osteoarticulares lo que ocasiona parestesias y dolor en articulaciones de la columna vertebral, cadera, manos y rodillas), alteraciones en el metabolismo óseo lo que ocasiona osteoporosis, insomnio (dificultad para conciliar el sueño y acortamiento del tiempo del mismo), cambios psicológicos (aumento de la tensión nerviosa, cansancio, cambios de humor, dificultad para concentrarse, ataques de pánico, cefaleas, palpitaciones, ansiedad, irritabilidad, tristeza y melancolía que puede evolucionar a depresión) y trastornos en la sexualidad (disminución de la libido, disminución del interés sexual, alteración en el tiempo y

extensión de la respuesta a la estimulación sexual y dispareunia lo que ocasiona dependencias y conflictos con la pareja). Este periodo puede durar de 6 a 8 años en promedio.

El trastorno vasomotor o bochornos es una sensación intensa de calor debida a un incremento real de la temperatura corporal hasta de 1 a 2 grados centígrados (Uriza, 1997), que inicia en el tórax y puede progresar al cuello y al rostro, y se acompaña de calofríos, palpitaciones, vasodilatación, incomodidad, sudoración profusa y ansiedad (Shanafelt, 2002). Cada episodio dura de 1 a 5 minutos y sólo el 6 % de las mujeres experimentan episodios con una duración superior a los 6 minutos (Bastian, 2003). Estas sensaciones pueden repetirse con una frecuencia de 1 a 2 cada hora o presentarse de uno a dos veces por semana (Uriza, 1997). Los bochornos afectan a un 75% de las mujeres en menopausia y comienzan a presentarse 1 a 2 años antes de que ésta aparezca y persisten comúnmente de 6 meses a 5 años después de ésta (Shanafelt, 2002). Son ocasionados por una disfunción en el centro de termorregulación en el hipotálamo (área preóptica medial) causado por la disminución en los niveles circulantes de estrógenos, también están relacionados un aumento en los niveles de norepinefrina y andrógenos circulantes, disminución de endorfinas circulantes, el estrés, y problemas psicológicos. La comida condimentada y el alcohol estimulan la producción de serotonina ocasionando que sus receptores, en el núcleo preóptico, estimulen la termorregulación para que se desencadenen los mecanismos de pérdida de calor al registrar un aumento de la temperatura

corporal, ocasionándose la vasodilatación y transpiración característicos de los bochornos (Shanafelt, 2002).

Las sudoraciones nocturnas se acompañan de bochornos durante el sueño nocturno, lo que ocasiona que la mujer despierte por la intensa sudoración. La sudoración nocturna interfiere con el sueño y esto puede explicar que la mujer lo refiera como insomnio, fatiga e irritabilidad (Bastian, 2003). El insomnio se presenta por este motivo en el 51 al 77 % de las mujeres (Polo-Kantola, 2001).

La prevalencia de la sensación de sequedad vaginal es del 18 al 21% en mujeres en perimenopausia, es causada por la disminución en la producción de estrógenos lo que genera atrofia urogenital y menor producción de moco, así como cambios en la composición de la secreción vaginal (Bastian, 2003). El epitelio de la vagina sufre aplanamiento, se vuelve seco, fino y se acompaña con ruptura de capilares lo que produce petequias. Los tejidos de la vulva disminuyen de tamaño y empiezan a atrofiarse. La mujer puede referir prurito o dolor local. Las mujeres pueden tener una sensación de plenitud en el introito vaginal que puede causar dispareunia. También se puede acompañar de dispareunia, disuria, urgencia urinaria e incluso incontinencia de esfuerzo. Puede aumentarse la posibilidad de infecciones locales como lo es la uretritis, vaginitis o cistitis. Se puede perder con mayor frecuencia grados variables en la elasticidad de los tejidos del piso pélvico lo que se traduce en descenso y prolapso de las estructuras internas que puede llevar a histerocele, cistocele y

rectocele (Uriza, 1997). Además disminuye el tamaño del útero, hay aplanamiento de los fondos de saco, y el endometrio se vuelve atrófico. El estado hipoestrogénico y la ausencia de producción de progesterona genera ciclos anovulatorios y puede conducir a cáncer de endometrio en alrededor del 7% de las mujeres (Uriza, 1997). También existe disminución en el tamaño de los ovarios los cuales son imposibles de valorar a la palpación durante el tacto vaginal y sólo se pueden apreciar con un ultrasonido transvaginal o pélvico (Uriza, 1997).

La prevalencia de la incontinencia urinaria es del 26 al 55% de las mujeres en perimenopausia y se presenta porque al disminuir los niveles de estrógenos circulantes ocasiona atrofia de la mucosa y del trigono uretral, el cual es el músculo que controla la micción, por lo que resulta en una incontinencia urinaria (Bastian, 2003).

La prevalencia de los cambios psicológicos y emocionales durante la perimenopausia es del 70% al 90% de las mujeres (Uriza, 1997). Estos síntomas pueden estar relacionados con la presencia de receptores para estrógenos localizados en el hipotálamo, hipófisis, sistema límbico y corteza cerebral, aunque no se sabe aún de que manera. (Uriza, 1997).

La probabilidad de presencia de síntomas depresivos en mujeres en perimenopausia se relaciona con una historia previa de depresión, es decir, que

las mujeres con historia previa de trastornos afectivos aumenta el riesgo de depresión recurrente, las conclusiones de otros trabajos de investigación es que sugieren que la depresión aumenta a medida que disminuyen los estrógenos circulantes, durante los cambios en el entorno social y familiar de la mujer y por una evaluación errónea del concepto de la función reproductiva que la mujer tenga para si misma (Bastian, 2003). Los síntomas depresivos están relacionados con los cambios en la vida social de la paciente como lo son la presencia del nido vacío es decir, cuando los hijos se van de casa, problemas de pareja que pueden concluir en divorcio, jubilación, muerte de alguno de los padres y la crisis de la segunda mitad de la vida. El insomnio es un marcador muy sensible para detectar las alteraciones psicológicas y emocionales y puede relacionarse con la presencia de síntomas depresivos. El despertarse en la madrugada y perder el sueño es un típico síntoma en depresión (Polo-Kantola, 2001). Estas alteraciones psicológicas interfieren con la vida emocional, afectiva y social de la mujer perimenopáusica, y es cuando pueden presentarse los problemas de pareja que requieren de una terapia especializada. Es muy importante que el compañero y la familia de la paciente muestren una actitud comprensiva con el fin de dar alivio al sufrimiento y carga emocional de las mujeres en perimenopausia (Uriza, 1997).

Es común que las mujeres en perimenopausia experimenten una disminución de la libido y pierdan fácilmente el interés por la actividad sexual. Esto se relaciona con los factores psicológicos antes mencionados que hacen que la relación

sexual se torne difícil aunado a que existen cambios físicos que ocasionan que las relaciones sean molestas o inclusive dolorosas. Pueden presentarse conflictos reprimidos en la adolescencia y éstos se manifiesten y agraven durante la menopausia y, resurjan dependencias interpersonales, trastornos alimenticios y abuso de sustancias (Uriza, 1997).

La sintomatología propia del climaterio y de la menopausia puede llegar a ser muy severa en algunas mujeres a causa del descontrol hormonal, la mujer se vuelve mas susceptible a evaluar todos los aspectos de su vida, lo que predispone a la severidad de los síntomas, pudiéndose convertir en un problema de salud importante (Uriza, 1997). En la actualidad, la mujer ocupa un lugar importante en la sociedad y puede ser muy productiva a edades avanzadas, por este motivo la mujer debe enfrentar y tratar la sintomatología del climaterio y la menopausia, pues sin un control adecuado podrían quedar expuestas a problemas de salud propias de estos procesos tal como la presencia de osteoporosis y fracturas secundarias, problemas cardiovasculares y eventos cerebrovasculares, lo que ocasiona que disminuya la calidad de vida y la productividad a un alto costo asistencial y de rehabilitación para el sector salud (Uriza, 1997). Por este motivo el abordaje terapéutico de toda mujer en esta etapa de la vida, debe incluir educación para que la paciente aminore la ansiedad y viva su climaterio a plenitud, al entender los cambios y la evolución de los síntomas que se presentan en el organismo, para que pueda mejorar el estilo de vida y comprender que debe realizar ejercicio físico regular, evitar el

tabaquismo y alcoholismo, y modificar la dieta con una reducción en el contenido de grasas saturadas y un aumento en la cantidad de fibra y productos lácteos (Uriza, 1997). El médico también debe educar a los familiares para que entiendan la situación y el proceso por los que pasa la mujer perimenopáusica y brinden comprensión, ayuda y apoyo para la paciente (Uriza, 1997).

La menopausia es un proceso normal y fisiológico y no es propiamente una enfermedad, en la sociedad y para la mujer puede estar acompañada de connotaciones negativas donde la mujer puede sentirse menos femenina al perder la función reproductiva (Uriza, 1997). Por esta razón, el médico durante la consulta debe escuchar con atención y ofrecer información clara y oportuna sobre esta etapa de la vida, para aliviar la ansiedad e incertidumbre que experimentan las pacientes (Uriza, 1997).

1.4 Diagnóstico

El diagnóstico del climaterio y la menopausia se debe buscar intencionadamente en mujeres en edades de entre los 40 a los 50 años y según los criterios y definiciones de la NOM-035-SSA2-2002. La evaluación se puede dividir en 4 categorías: a) historia clínica y exploración física completa, b) historia y evolución de las alteraciones que se presenten en los ciclos menstruales, c) búsqueda intencionada de signos y síntomas, d) pruebas de laboratorio (Bastian, 2003).

Se debe realizar en cada paciente una historia clínica detallada y exploración física minuciosa e interrogar todas las alteraciones que se presenten en el ciclo menstrual. El diagnóstico se facilita por la presencia del síndrome climatérico que consta de manifestaciones clínicas y sintomáticas en diversos grados de severidad y de los cuales se habló en el apartado anterior.

Las pruebas de laboratorio que pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico son las determinaciones de los niveles séricos de estradiol, FSH y LH. Durante la menopausia, los niveles de estradiol alcanzan valores entre 5 y 25 pg/mL, se incrementa la concentración de las gonadotropinas circulantes, los niveles de FSH varían entre 40 y 250 mU/mL y los de LH entre 30 y 150 mU/mL, con un promedio de 100 y 75 mU/mL, respectivamente (Uriza, 1997).

No existe algún elemento único dentro de la historia clínica y la exploración física realizada a la paciente que por sí solo sea lo suficientemente poderoso para confirmar el diagnóstico de perimenopausia. La historia de los ciclos menstruales y la edad de la paciente son los predictores que deben hacer sospechar en el diagnóstico (Bastian, 2003). Según Uriza (1997) y Bellipanni (2005). El diagnóstico oportuno se debe buscar intencionadamente a la edad de los 40 a 50 años que es cuando inicia el climaterio según la NOM-035-SSA2-2002. El reto se presenta en pacientes menores de 40 años que inician con sintomatología leve aislada para lo que muchos médicos solicitan la cuantificación sérica de FSH para confirmar el diagnóstico (Bastian, 2003).

1.5 Historia de la glándula pineal y de la melatonina

La glándula pineal o epífisis fue descrita por primera vez por Herófilo en Alejandría en el siglo tercero a.C., quien la vinculó como reguladora de las funciones valvulares en el “flujo del pensamiento” en el sistema ventricular del cerebro. Galeno, 450 años después, observó que la estructura de la glándula era parecida a una piña de ahí su nombre de pineal, la cual era muy similar al tejido de otras glándulas y diferente a la estructura del tejido nervioso (Guerrero, 2007). La anatomía de la glándula pineal se describió de manera más precisa durante el renacimiento en los manuscritos de Carpi, Vesalio y Vesal (*De Humani Corporis Fabrica*, 1543; citado en Guerrero, 2007). Durante este periodo prevalecía el concepto de que los ventrículos contenían el espíritu del hombre. Estos autores nunca aceptaron que la glándula pineal controlara el flujo del pensamiento entre el tercer y cuarto ventrículo cerebral. Vesal consideró después que esta glándula era el centro de un fino sistema vascular en el cerebro, lo cual influenció a Descartes.

La glándula pineal fue estudiada intensamente por Rene Descartes en el siglo 17 (*De Homine*, 1633, citado en Guerrero, 2007), donde se describió como el tercer ojo, no por la analogía en el control del fotoperiodo del cual no se tenía conocimiento en esa época, sino por una visión dualista cartesiana que suponía que la glándula pineal era un lugar en el cuerpo donde el alma ejercía el control (el lugar de la imaginación y el sentido común) y no el lugar donde se

encontraba el alma como creían otros autores (Simonneaux, 2003). “El asiento del alma” de acuerdo con Descartes se alojaba en el cuerpo, y el alma por sí sola no emitía órdenes ya que era necesario que el alma y el cuerpo interactuaran. Descartes fue el primero en proponer una explicación fisiológica de la función del sistema nervioso central donde se incluía a la glándula pineal en la percepción del medio ambiente, y se explicó sin confiabilidad en el modelo cartesiano el cual prevaleció los siguientes 250 años (Guerrero, 2007). A finales del siglo 19 Ahlborn y Rablruckhardt, Graaf, Korschelt y Spencer describieron la anatomía, histología, innervación y embriología de la glándula pineal en mamíferos y notaron la semejanza de la epífisis en vertebrados inferiores.

En 1905, Studnicka estableció que filogenéticamente la glándula pineal se deriva de un órgano fotoreceptor, pero su función aún no era descubierta. A principios del siglo XX el rol fisiológico de la glándula pineal fue estudiado. Heubner presentó un caso clínico de tres niñas que padecían un tumor en la glándula pineal y lo asoció por primera vez a pubertad precoz. Él concluyó que la destrucción de la glándula pineal por el tumor se relacionaba con la producción de una hormona pineal antigonadotrópica y planteó la hipótesis de que la glándula pineal puede controlar el inicio de la pubertad (Simonneaux, 2003). De esta manera se estableció la conexión entre la glándula pineal y la reproducción. McCord y Allen en 1917 demostraron que una sustancia contenida en la glándula pineal era responsable del aclaramiento de la piel en los anfibios. En 1943, Bargman sugirió que las funciones endocrinas de la glándula pineal eran

reguladas por la luz mediante una vía en el sistema nervioso central. En 1954 Julian Kitay y Mark Altschule atribuyen a la glándula pineal la propiedad de controlar la función gonadal, así como su participación en la respuesta de pigmentación de la piel a los cambios de luz ambiental en los vertebrados inferiores.

En 1958 Aaron Lerner et al. identificaron esta sustancia en el ganado vacuno como N-acetil-5-metoxitriptamina la cual se produce en la epífisis y a la que llamaron melatonina debido al efecto en la piel de los anfibios y cuyo precursor es la serotonina. En 1960 J. Axelrod describió que la glándula pineal libera melatonina en función de la cantidad de luz percibida. El primer congreso internacional sobre el estudio de la glándula pineal fue en 1965 en Amsterdam y desde 1970, el número de publicaciones sobre la glándula pineal y la melatonina han ido en aumento. En 1978, Cordell clasificó a la melatonina como un alcaloide indólico derivado de la serotonina, un año después se le relaciona con el ritmo circadiano y en 1984 se le propone como inductora del sueño (Brzezinski, 1997). Su producción a partir del aminoácido triptófano fue detallado por autores como Dubocovich (1988), Hashizume (1991) y Tedesco (1994).

1.6 Descripción de la melatonina

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina), es una indolamina con vida media de 30 a 50 minutos (Malgor, 2000). Es una molécula lipofílica que atraviesa todas las membranas (Falcon, 2007 y Oviedo, 2001). Es la hormona de la

oscuridad, se sintetiza durante la noche a partir del fotopigmento melanopsina en las células ganglionares de la retina (Figura 1). Los receptores de las células ganglionares de la retina durante la luz del día se encuentran hiperpolarizados e inhibidos y con la oscuridad se estimulan e inducen la síntesis de ésta hormona (Oviedo, 2001). Por medio de la vía del haz retino-hipotalámico, su impulso llega al núcleo supraquiasmático (reloj circadiano) y de ahí parte hacia el ganglio cervical superior, el cual inerva a la glándula pineal, iniciando su síntesis mediante una vía simpática de noradrenalina (Arendt, 2006). A las 20:00 hrs. (hora de la zona ecuatorial), la melatonina inicia su síntesis en el cuerpo humano y alcanza su pico máximo entre las 2:00 y 4:00 a.m. (Brzezinski, 1997). Los niveles plasmáticos en las mujeres sanas durante la noche empiezan a elevarse a las 9:00 p.m. y alcanzan su pico máximo a las 3:00 a.m. con valores que van de 83 pg/mL a 358 pg/mL, posteriormente se presenta un rápido descenso de estos niveles entre las 5:00 y 7:00 a.m. con lo que se alcanzan concentraciones diurnas que van desde valores no detectables hasta 24 pg/mL (Aleandri, 1996).

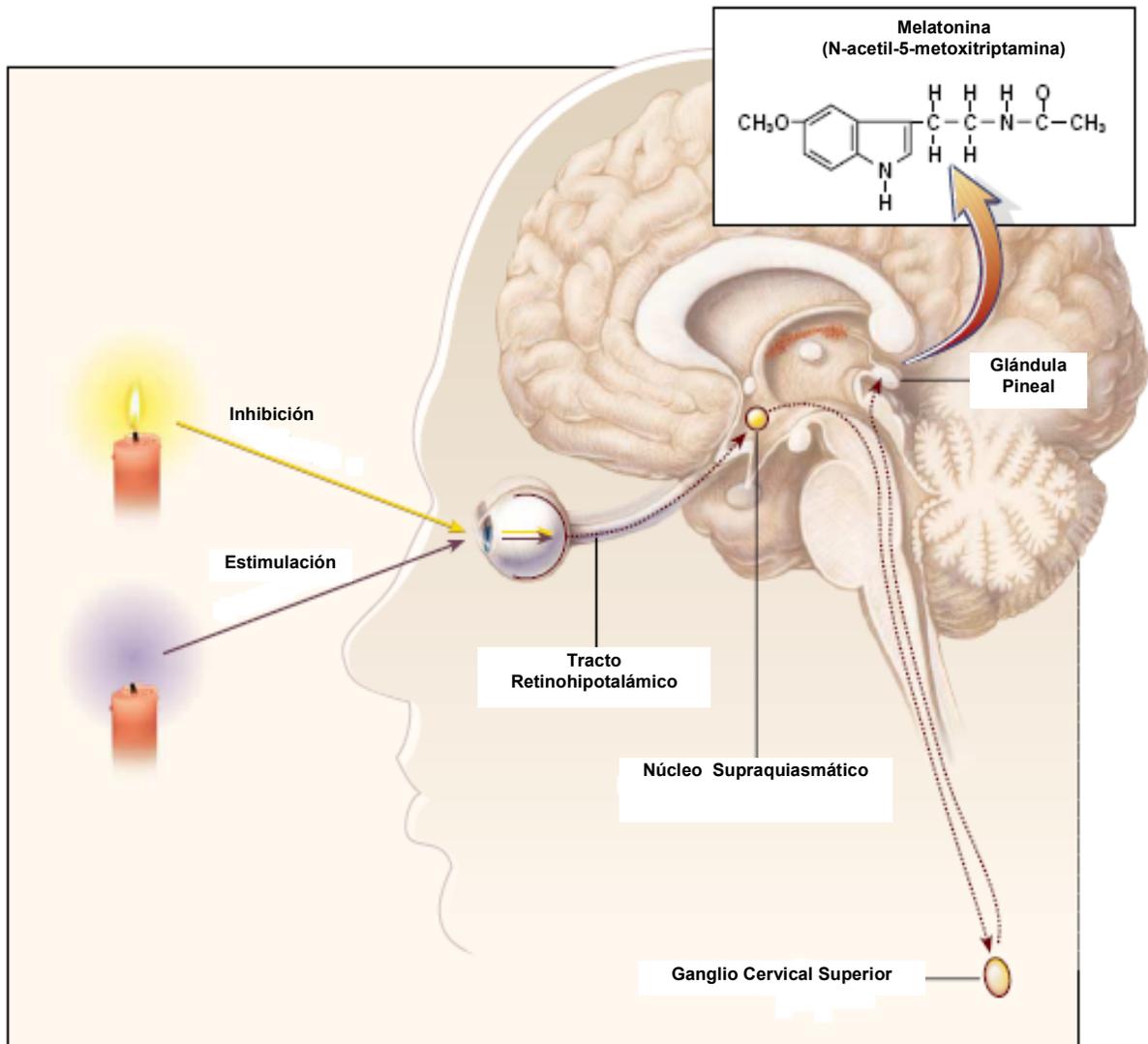


Figura 1. Secreción fisiológica de melatonina (Amnon Brzezinski, 1997).

1.7 Biosíntesis de la melatonina en el humano

La biosíntesis de la melatonina en los pinealocitos fue descrita por Axelrod en 1974. La formación de la melatonina inicia con la captación del aminoácido triptófano circulante (Figura 2), el triptófano es hidroxilado por la enzima triptófano-hidroxilasa y se convierte en 5-hidroxi-triptófano el cual se transforma en serotonina por una descarboxilasa (Guerrero, 2007). La serotonina es acetilada para formar N-acetilserotonina por la enzima N-acetiltransferasa, el ritmo de producción de melatonina está dado por la actividad de ésta enzima según Vanecek (1998). La luz ejerce un efecto inhibitorio sobre la actividad de la N-acetiltransferasa (NAT), aunque existe una variación interindividual en la que su concentración es dependiente de la edad (Falcon, 2007). La N-acetilserotonina es convertida a melatonina por la enzima hidroxil-indol O-metiltransferasa (Pandi-Perumal, 2006). La melatonina es secretada durante todo el día en forma rítmica dependiendo de la actividad de las enzimas en los pinealocitos y de la activación de los fotorreceptores retinianos (Oviedo, 2001). La melatonina recién sintetizada se libera al sistema vascular para llegar a cerebro, orina, saliva, semen, leche materna, liquido amniótico y folículos preovulatorios (Oviedo, 2001). La melatonina también se produce en los fotorreceptores ubicados en la retina, en el tracto gastrointestinal y en tejido testicular (Oviedo, 2001). Su degradación a 6- hidroximelatonina se realiza en el hígado y se excreta en orina el 85% fundamentalmente en forma de 6-sulfatoximelatonina (Malgor, 2000).

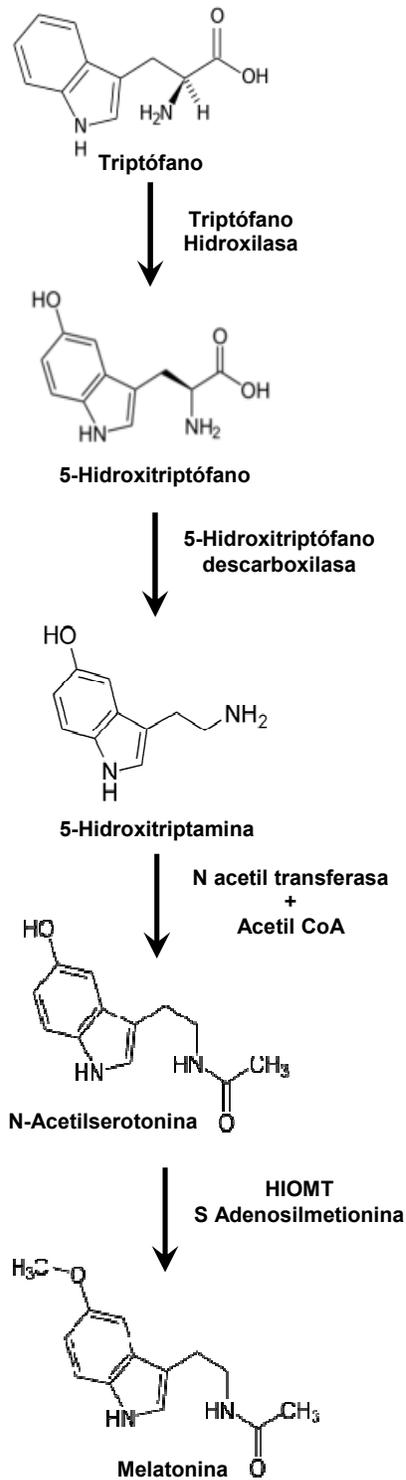


Figura 2. Biosíntesis de Melatonina (Adaptado de Oviedo, 2001 y Pandi-Perumal, 2006).

1.8 Receptores y mecanismos de acción de la melatonina

El mensaje de la glándula pineal a través de la hormona melatonina es distribuido rápidamente por la circulación sistémica a las estructuras periféricas y centrales donde la melatonina actúa en las células al unirse a sitios específicos llamados receptores (Simonneaux, 2003). Dubocovich (2005) descubrió que estos receptores pertenecen a la superfamilia de los receptores de membrana acoplados a la proteína G, los cuales tienen típicos dominios transmembrana. Se definen como receptores MT1 (antes llamado Mel1a) presentes principalmente en el cerebro y en los tejidos periféricos de todos los vertebrados, son de alta afinidad y altamente sensibles; MT2 (antes llamado Mel1b) presentes en la retina y en las células que forman los vasos sanguíneos de todos los vertebrados; Mel1c presentes en los vertebrados no mamíferos, y los receptores recién descubiertos MT3 presentes en el cerebro del hámster los cuales tienen baja afinidad a melatonina y a otros ligandos semejantes a esta indolamina, son moléculas proteicas que actúan como una enzima llamada quinona reductasa II localizados en membrana plasmática, a los que también se les asocia la función de inhibir la adhesión de los leucocitos a las células del endotelio vascular (Benítez-King, 2008).

En los mamíferos los receptores de membrana citoplasmática para melatonina se localizan en la pars tuberalis de la glándula pituitaria, núcleo paraventricular del tálamo, retina, núcleo supraquiasmático, corteza cerebral y cerebelar (Oviedo, 2001). En los órganos periféricos se localizan en riñón, bazo, intestino,

hígado, pulmón, próstata, glándula harderiana, testículo, ovario y algunas células del sistema inmune (Guerrero, 2007 y Simonneaux, 2003).

La melatonina se une a los receptores nucleares huérfanos, se les llamó así porque no se conocía su función ni tampoco las sustancias ligando, los cuales pertenecen a la subfamilia de los receptores retinoicos RZR/ROR, que cuando son estimulados por la melatonina se unen a regiones específicas de ADN promotoras o inhibidoras, lo que ocasiona la inhibición o expresión de genes específicos, entre las sustancias que se unen a estos receptores huérfanos están la melatonina, las hormonas tiroideas, las hormonas esteroideas, el ácido retinoico y la vitamina D (Benítez-King, 2008). Las isoformas ROR α se expresan en muchos tejidos e intervienen en la inhibición de la 5-lipoxigenasa (mediador antiinflamatorio) y en un aumento en los niveles de las interleucinas 2 y 6 involucradas en la inmunomodulación inducida por la melatonina (Pandi-Perumal, 2006). Mientras que la expresión de RZR β se detecta de manera casi exclusiva en estructuras del sistema nervioso central con funciones para el procesamiento de la información sensorial y el sistema de sincronización del ciclo circadiano. El ROR γ tiene una amplia distribución y la variante ROR γ -t (TOR) es específica en el sistema inmune (Guerrero, 2007). Se ha sugerido que la unión de melatonina a estos receptores nucleares regula la producción de varias citocinas y los procesos que ocurren en tejidos periféricos como la modulación de reacciones inflamatorias, alérgicas y en el crecimiento celular, así como en la diferenciación de las células del hueso (Benítez-King, 2008).

1.9 Usos terapéuticos de la melatonina

Existen numerosos estudios sobre los efectos fisiológicos de la melatonina, la mayoría han sido probados en animales y se requieren más investigaciones en humanos y sobre los efectos secundarios ocasionados a largo plazo de esta sustancia (Oviedo, 2001). Las propiedades que se conocen hasta el momento en el humano son: resincronizante del ciclo circadiano y regulador del sueño ya que Shuner (2001) demostró que la administración de melatonina entre las 17 y 21 hrs del tiempo local e independientemente del lugar geográfico en donde se encuentre, resincronizaba al NSQ, y según Morera (2006) existen 9 trabajos de investigación donde la melatonina fue efectiva para tratar el insomnio de distintas etiologías y para distintos grupos de edad; como agente oncostático la melatonina sinergiza los efectos de la interleucina 2 amplificando la actividad antitumoral, lo que induce la regresión del tumor y prolonga la sobrevivencia del paciente (Conti y Maestroni, 1995); como antioxidante Shamir (2000 y 2001) administró 10 mg de melatonina de liberación retardada durante 6 semanas a pacientes con psicosis esquizofrénica y discinesia tardía ocasionada por los efectos tóxicos de los radicales libres al aumentar el recambio de dopamina y la consecuente destrucción de las membranas celulares del cuerpo estriado y la sustancia negra, obteniendo como resultado una disminución significativa en los puntos de la escala de movimientos involuntarios anormales, además se ha comprobado su acción antioxidante durante el estrés oxidativo causado por radiaciones y contra la oxidación de la membrana plasmática originada por carcinógenos (Karbownik, 2000).

Las propiedades como inmunoestimulante son debidas a que estimula la inmunidad mediada por células e inhibe la apoptosis de células T en el timo y disminuye las citocinas liberadas de estas células, además de aumentar la sobrevivencia de las células B en la médula ósea de ratón (Yu, 2000b). También se le atribuyen propiedades hipnóticas ya que la administración de 2 mg de melatonina de liberación prolongada fue efectiva para interrumpir el uso de benzodiazepinas en pacientes con insomnio (Garfinkel, 1999); por otro lado es reguladora de la función cardiovascular ya que se han encontrado niveles bajos de melatonina urinaria asociados a infarto del miocardio (Bruger, 1995, Girotti, 2000 y Yaprak, 2003); asimismo, se ha visto que la administración de 2.5 mg de melatonina durante 3 semanas disminuye la presión arterial en pacientes hipertensos (Scheer, 2004) ya que produce vasodilatación periférica (Arangino, 1999). Nishiyama (2001) encontró que la melatonina disminuye el riesgo de hipoperfusión cerebral mediado por mecanismos de control del sistema nervioso autónomo. Como anovulatorio la melatonina se estudió por su efecto inhibitor en la secreción de la LH (Voordouw, 1992 y Carvallo, 1993), Bernstein (1995) logró efectos benéficos en pacientes VIH positivos al administrar melatonina y dosis bajas de interleucina 2 o inhibidores de proteasas incrementando con esto la respuesta inmune y disminuyendo la replicación del virus; como agente neuroprotector la melatonina es un potente captador de radicales libres ya que difunde a través de las membranas y entra a las células, puede cruzar la barrera hematoencefálica y penetra fácilmente en el cerebro lo que previene, protege y

restablece la estructura de las neuronas (neurocitoesqueleto) lo que es primordial para mantener la función neuronal (Benítez-King, 2008). Se sugiere que esta sustancia también tiene beneficios en la prevención de la osteoporosis (Witt-Enderby, 2006). Aunque se demuestran sus beneficios en el humano, los mecanismos de acción de la melatonina a nivel molecular y celular aún no están bien definidos para explicar los efectos que se le atribuyen. Algunos estudios muestran que estas propiedades se deben a reacciones a nivel de las proteínas que estimulan y/o por las reacciones que desencadenan los receptores de membrana citoplasmática y receptores nucleares, aunque también pueden ser causados por acciones independientes a los receptores, lo que pudiera determinar la eficacia de la melatonina como agente terapéutico (Witt-Enderby, 2006)

1.10 Importancia de la melatonina en la reproducción humana

En los últimos 40 años se ha establecido inequívocamente que el ciclo estacional reproductivo en los animales está bajo regulación de la melatonina. La inyección de melatonina después de la remoción de la glándula pineal, disminuye los niveles plasmáticos de LH y FSH en animales de laboratorio. En el hombre también se ha demostrado que la melatonina tiene efectos sobre el eje reproductivo (Oviedo, 2001). Se ha demostrado la presencia de receptores de melatonina en ovarios y testículos de diferentes especies, incluso en el humano, y se ha descrito que la melatonina altera *in vitro* la morfología y esteroidogénesis de las células de Leydig, células del cuerpo lúteo y de la granulosa. Este hecho

evidencia una acción directa de la melatonina sobre testículos y ovarios (Oviedo, 2001). La conclusión de los estudios de Pierpaoli (1996) sobre el efecto de la melatonina y los implantes pineales en ratones viejos, y la investigación sobre trasplante pineal cruzado (de ratones viejos a jóvenes y viceversa) como prueba de un reloj endógeno del envejecimiento, indican que la melatonina posee la propiedad de revertir el proceso de envejecimiento, lo que puede funcionar para disminuir los problemas físicos asociados a la vejez que pueden obstaculizar las relaciones sexuales satisfactorias, ya que la melatonina es la hormona que vigoriza la sexualidad y que propicia un sano interés por la actividad sexual durante toda la vida.

1.11 Melatonina en la maduración sexual

La transición del estado de maduración sexual Tanner I a Tanner V está asociado a una significativa disminución en los niveles nocturnos de melatonina en hombres y en mujeres (Carvallo, 1996). El desarrollo de la pubertad está ligado a un descenso en el nivel de melatonina circulante y una alteración en la glándula pineal puede adelantar la pubertad mientras que una sobreproducción de melatonina la retrasa. Estas observaciones han sido comprobadas ya que los niños con pubertad precoz tienen bajos niveles nocturnos de melatonina en suero, mientras que niños con retraso en la pubertad exhiben niveles altos de melatonina en suero (Guerrero, 2007). La melatonina tiene un efecto anti-gonadotrópico, ya que baja rápidamente las concentraciones de gonadotropinas bloqueando su liberación *in vivo* e *in Vitro*. (Vanecek, 1998).

Micro-implantes de melatonina en el área preóptica y mediobasal del hipotálamo en ratones causa una involución gonadal completa. Los receptores MT1 y MT2 se expresan en la hipófisis y es donde la melatonina inhibe la señalización de calcio para la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y gonadotropinas, principalmente en células de pituitaria neonatal (Balik, 2004). Probablemente el efecto inhibitorio ejercido por la melatonina para el inicio de la pubertad es mediado por disminución de calcio intracelular, ya que la liberación y secreción de GnRH y LH se inicia con la liberación y aumento de calcio intracelular. Así también, la melatonina ha sido relacionada en la expresión de genes en el inicio de la pubertad, sugiriendo que ésta puede regular no sólo la liberación de LH y FSH, sino también la síntesis de algunas proteínas del tipo de las gonadotropinas (Vanecek, 1998). Por ejemplo, en el hámster (especies criadas en temporadas) el sistema reproductivo se inhibe por largos periodos de oscuridad, cuando la melatonina es secretada, produciendo regresión en testículos y ovarios. Además en la gente que vive en el Antártico, la función pituitaria-gonadal y los registros de concepción son bajos durante los oscuros meses del invierno a diferencia del verano (Brzezinski, 1997 y Guerrero, 2007).

En un estudio en mujeres sanas, la dosis de melatonina de 300 mg administrada diariamente vía oral durante cuatro meses, suprimió el ciclo de secreción de la LH y parcialmente inhibió la ovulación, estos efectos se incrementan con la concomitante administración de progestágenos. A partir de este estudio la

hormona melatonina se ha estado evaluando como anticonceptivo (Voordouw, 1992). La melatonina inhibe la ovulación y disminuye a nivel hipotalámico la liberación de gonadotropinas (GnRH), disminuyendo así los niveles plasmáticos de LH, ya que frena la expresión de genes (Glass, 1987 y Kennaway, 1995). La melatonina también puede modular la función ovárica directamente. Según Brzezinski (1987) el fluido folicular en las mujeres contiene melatonina (36 pg/mL) y las membranas de las células de la granulosa poseen receptores para ésta (Yie, 1995). Además, la melatonina estimula *in vitro* la síntesis de progesterona por las células luteínicas de la granulosa. Estos hechos sugieren que la melatonina juega un papel importante en la regulación intra-ovario durante la esteroidogénesis (Webley, 1986).

1.12 Melatonina y climaterio

De acuerdo con lo descrito anteriormente, la melatonina desarrolla un papel fundamental en el climaterio ya que su estudio en esta área inició a partir de que se ha observado una reducción nocturna en los niveles de melatonina en humanos añosos sanos (Bellipanni, 2005).

Se ha planteado que los sitios de acción de la melatonina sobre el sistema reproductivo son hipotálamo, hipófisis, gónadas, tracto reproductor femenino y masculino, órganos sexuales accesorios, glándulas mamarias o incluso, un efecto de interacción sobre éstos órganos blanco (Oviedo, 2001). En 1898 se reportó por vez primera que la glándula pineal puede afectar la pubertad, cuando

Heubner describió un niño de 4.5 años de edad quien padecía de un tumor no parenquimatoso que destruyó la glándula pineal, el cual presentó pubertad precoz. Muchos casos que envuelven a niños fueron descritos subsecuentemente. Estos casos dan soporte a la idea de que la deficiencia de melatonina puede activar la función pituitario-gonadal (Brzezinski, 1997).

Estudios recientes han concluido que las neuronas del área preóptica y mediobasal del hipotálamo e hipófisis, son los principales sitios en los cuales la melatonina ejerce las acciones sobre la reproducción (Vanecek, 1992 y Zemkova, 1997).

La exposición de las neuronas del hipotálamo a la melatonina disminuye los niveles de RNAm para la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), a las 12 hrs. de la exposición. La melatonina ejerce un efecto inhibitorio al actuar sobre la proteína G acoplada a los receptores de melatonina MT1 y MT2 (Roy, 2001).

El estudio que inspiró a Bellipanni (2001 y 2005) fue el realizado por Pierpaoli descrito ampliamente en su libro en 1996, este estudio se realizó en ratas viejas a las cuales se les transplantó glándula pineal de ratas jóvenes y se encontró un significativo mantenimiento en los niveles de receptores de LH en el hipocampo, en el funcionamiento óptimo de las gónadas y presentaron una alta conducta de reproducción sexual tal como se manifiesta en las ratas jóvenes y lo cual se

demostró posterior al trasplante. Este efecto fue más pronunciado con el curso de los meses después de la cirugía, lo que demostró que por lo menos en ratas, esta evidencia es más que un simple retorno de la función sexual en las ratas viejas a un patrón sólo visto durante la juventud (Pierpaoli, 1996).

Estudios en mujeres, sobre la influencia de la melatonina en la función reproductiva, indican que hay altos niveles plasmáticos de melatonina en la amenorrea hipotalámica, lo cual puede dar soporte a la relación entre los altos niveles de melatonina y una hipofunción en el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas (Pandi-Perumal, 2006).

En un estudio en mujeres de 42 a 62 años de edad (Bellipanni 2001), se encontró evidencia de que la secreción de melatonina varía con la edad. Estos investigadores administraron melatonina exógena y mostraron que disminuye la LH en mujeres con peri-menopausia (42 a 49 años de edad), pero no tiene efecto sobre la LH en mujeres con post-menopausia. Con el tratamiento de melatonina exógena, la función tiroidea fue recuperada a niveles vistos durante la juventud, y en mujeres con post-menopausia se presentó sangrado menstrual de nuevo. Además, con la administración de melatonina, las mujeres notaron una mejoría en el estado de ánimo y mitigaron sus síntomas depresivos (Lee, 2007).

Bellipanni (2005) demostró que la administración de melatonina de 3 mg durante la noche y con un trasplante de glándula pineal de ratones jóvenes a ratones viejos, mantenían la función tiroidea normal y un significativo retraso en el envejecimiento y/o prolongación de su vida. Se observó una clara actividad positiva de la melatonina y del injerto de la pineal de ratones jóvenes a viejos, en mantener la función gonadal y sexual.

Sin embargo un estudio reciente (Bellipanni, 2005), en el que se determinó el nivel plasmático de melatonina en 3 tiempos durante 6 meses en mujeres con perimenopausia y menopausia, se encontró una relación significativa de tipo causa efecto, entre la disminución de los niveles nocturnos de melatonina y el inicio de la menopausia.

La conclusión general derivada de su trabajo de investigación y de otros trabajos de el ciclo circadiano y de la administración nocturna de melatonina de 3 mg, es que la melatonina puede posponer la edad endocrina al mantener y reconstituir la función sexual a niveles vistos en la juventud en las mujeres entre los 40 y 60 años, cuando los cambios en el ciclo del ovario aparecen y se tornan evidentes en el climaterio. Además la completa ausencia de efectos nocivos y secundarios en el tratamiento con melatonina, y la obtención de efectos benéficos fisiológicos y somáticos para las mujeres de todas las edades, la proponen como un agente terapéutico en perimenopausia (Bellipanni, 2005). La melatonina disminuye de manera significativa en la transición de la etapa de premenopausia a la

postmenopausia sugiriendo que la melatonina puede determinar el inicio de la menopausia (Bellipanni, 2005). Además, en un estudio de 79 mujeres con ciclos ováricos normales, en perimenopausia y menopausia, se encontró una disminución significativa de los niveles de melatonina en perimenopausia y niveles mínimos en menopausia (Lee, 2007).

Aunque la melatonina por sí misma no puede prevenir las cardiopatías y osteoporosis como lo hace la terapia hormonal sustitutiva, sí previene la menopausia y mantiene el ciclo ovárico, y también puede realzar y mejorar la eficiencia de las gonadotropinas retrasando la menopausia o mitigando los problemas psicosomáticos que esta conlleva (Bellipanni, 2005).

La conclusión de Bellipanni (2005) es que sugiere un estudio donde se proponga la administración de melatonina como tratamiento durante la noche y antes de que inicie la disfunción ovárica en mujeres relativamente jóvenes, buscando evidencia que pueda indicar si la melatonina puede modificar el inicio y el curso de la menopausia en las mujeres (Bellipanni ,2005).

1.13 Farmacología de la melatonina de origen sintético (Cronocaps de 3 mg del laboratorio Medix)

Farmacocinética: La administración de 3 mg de melatonina de liberación prolongada, aumenta los niveles plasmáticos alcanzados normalmente durante la noche, con mayor eficacia en el sujeto normal y sin presencia de efectos

colaterales al despertar. Se absorbe bien por el tracto gastrointestinal, la $V_{m\acute{a}x}$ o concentración inicial en plasma se da a los 30 minutos de su administración, llega a su $C_{m\acute{a}x}$ o concentración máxima a los 60 minutos y, el $T_{m\acute{a}x}$ o estado estable se presenta a las 6 hrs, se elimina por orina en forma de metabolitos activos (6-sulfatoximelatonina). Se distribuye rápida y uniformemente por todo el organismo, penetra la barrera placentaria y hematoencefálica. La liberación prolongada se da por un tiempo de 8 hrs y llega a producir concentraciones terapéuticas por 10 a 12 hrs posteriores a la administración inicial.

Farmacodinamia: como ya se señaló anteriormente no se conoce bien el mecanismo de acción de la melatonina tanto endógena como exógena, se sabe que la melatonina tiene sitios de unión en el sistema nervioso central lo que es indispensable para iniciar la cascada de eventos fisiológicos y neuroquímicos para mantener sus efectos en cada ciclo de 24 hrs.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, personas menores de 18 años de edad, embarazo, lactancia, insuficiencia renal o hepática, administración conjunta con IMAO (inhibidores de la enzima monoamino oxidasa) y bebidas alcohólicas.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia: existe mayor riesgo de embarazo en mujeres con vida sexual activa durante el periodo de tratamiento.

Reacciones secundarias y adversas: se puede presentar sedación y somnolencia.

Interacciones medicamentosas y de otro genero: Contrarresta los efectos en la arquitectura del sueño de los beta adrenérgicos (despertares nocturnos y aumento de la latencia del sueño). Durante el tratamiento se debe interrumpir el consumo del alcohol.

Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio: aumento en la liberación de prolactina.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad, no se han reportado hasta el momento y su uso esta contraindicado en el embarazo y la lactancia.

Dosis y vía de administración: oral. 1 cápsula al día 1 hora antes de acostarse.

Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental: los síntomas que se pueden presentar están asociados a sedación y somnolencia, el tratamiento es suspender la administración de las cápsulas.

2 Justificación

Durante el siglo XXI la población humana ha aumentado su expectativa de vida en un 50% donde predomina la edad adulta mayor, según las proyecciones del

Consejo Nacional de Población o CONAPO¹ en el 2008 en Baja California la esperanza de vida total fue de 75.98 años, y para los hombres y mujeres la esperanza de vida promedio fue de 73.5 y 78.42 años respectivamente. Las mujeres viven 5 años en promedio más que los hombres, lo que describe el CONAPO como una feminización de la vejez.

Según los datos del CONAPO en 2010, existía una población total de 908,724 en Mexicali, de ésta 437,794 (48,176%) fueron mujeres y 88,518 del total de las mujeres se encontraban entre los 40-60 años de edad, por consecuencia el 20% de la población femenina en Mexicali se encontraban en peri-menopausia es decir 1 de cada 5 mujeres está en periodo climatérico. La OMS proyecta que para el 2030 existirán 1,200 millones de mujeres en todo el mundo mayores de 50 años con esta problemática.

En la Secretaria de Salud² y en el IMSS³ a nivel nacional y dentro de la localidad, los servicios de salud están destinados a brindar atención a la mujer en su etapa reproductiva y no existe un programa, espacio, ni plan específico para atención a mujeres en su etapa en peri-menopausia o post-reproductiva.

Únicamente se encontró que el IMSS⁴ dentro de su programa de salud de la mujer una página destinada para menopausia donde sólo en un párrafo se

¹ <http://www.conapo.gob.mx/>

² <http://portal.salud.gob.mx/>

³ <http://www.imss.gob.mx/imss>

⁴ <http://www.imss.gob.mx/Mujer/Menopausia.htm>

explica de manera muy general y superficial este trastorno sin un plan de acción para este sector de la población.

Sin embargo, existe una norma oficial mexicana para atención a mujeres en menopausia NOM-035-SSA2-2002, en ella se contempla que en el año 2,000 existían en México 11,779,071 mujeres mayores de 40 años, es decir, 23% de la población y para el 2010 se proyecta ascenderá a 17,407,510 es decir el 30% de la población mexicana. Las mujeres en climaterio y menopausia ameritan atención multidisciplinaria y en la norma, no se contempla la creación de un centro específico de atención a estas mujeres dentro de las instituciones de salud. Además, el manejo que se presenta en este documento está dirigido en general a todos los médicos, siendo el climaterio y menopausia un padecimiento sin un área única de atención especializada en México. Tampoco se exhiben opciones ideales de tratamiento para mujeres en quien esté contraindicada la terapia habitual de tratamiento hormonal sustitutivo.

En la actualidad son insuficientes las estrategias promocionales y preventivas para este sector de la población, y aun cuando existen terapias de reemplazo hormonal es necesario balancear los riesgos, disponibilidad y beneficios conocidos. Actualmente, se estima que en México existan mas de 11 millones de mujeres en etapa de climaterio en edad de 45 a 65 años y sólo el 20 % recibe tratamiento hormonal sustitutivo en nuestro país, ya sea por temor a desarrollar cáncer o por falta de información al respecto, en México, sólo el 2% tiene acceso

a este tipo de terapia o sigue el tratamiento rigurosamente (Aguilera-Pérez, 2007).

Desde la década de los 80s se han realizado numerosas investigaciones respecto a las propiedades terapéuticas de la melatonina, entre las que se destacan sus funciones como antioxidante endógeno, regulador de ritmos biológicos, participante en procesos celulares y fisiológicos, controlador del funcionamiento de los centros neuroendocrinos del cuerpo, favorece el crecimiento óseo y ayuda en osteoporosis, controla el inicio de la pubertad y menopausia, regula e induce el sueño, reduce el jet-lag de vuelos trans-oceánicos, regula la temperatura corporal, calma la tensión, el estrés y relaja los músculos, potencia y estimula el sistema inmune, previene y ayuda a tratar el cáncer, provoca apoptosis de células cancerosas en el timo, mejora el humor y sensación de bienestar, favorece la función de otras glándulas, protege al sistema nervioso central y ayuda en el alzheimer (Brzezinski, 1997. Falcon, 2007 y Arendt, 2006).

Bellipanni, (2005) reportó que el uso de la melatonina en el climaterio favorece una mejoría y rejuvenecimiento en el funcionamiento tiroideo y su administración ocasionó menstruación con ciclo ovulatorio fisiológico normal en mujeres en periodo de post-menopausia, lo que sugiere que la melatonina restaura a niveles vistos en la juventud el comportamiento hormonal en la menopausia y climaterio, e incluso se le propone como preventivo de la misma (Bellipanni, 2005). A pesar

de estas observaciones no hay antecedentes suficientes que prueben la efectividad de la melatonina para disminuir los síntomas de climaterio, basados en el precepto de que restaura a niveles normales los ciclos de ovulación fisiológicos en la menopausia.

Por todo lo anterior, detectamos la necesidad de realizar más investigaciones en este sentido, y así contar con los datos que permitan concluir si la melatonina de 3 mg puede ser implementada como tratamiento para disminuir los síntomas del climaterio. Por consiguiente, en este trabajo se pretende estudiar los efectos de la melatonina respecto a la sintomatología y el cambio en el perfil hormonal en este sector de la población. Se contribuirá con información que sugieran el uso de melatonina como tratamiento alternativo para disminuir los síntomas de climaterio y menopausia, específicamente en mujeres a quienes se contraindique la terapia de reemplazo hormonal sustitutiva debido a alguna afección médica como la tromboflebitis, insuficiencia vascular o cáncer de mama, ovario y endometrio. Además, con este estudio se generó un espacio en el Centro de Diagnóstico de la Facultad de Medicina UABC, donde se prestó atención y se estudió a mujeres en etapa post-reproductiva, creando así, el primer centro de este tipo en la localidad, donde las pacientes sean atendidas de manera multidisciplinaria por un equipo de trabajo: Ginecólogo, Nutriólogo, Psicólogo, Sexólogo y Médico General.

Se necesitan centros de atención integral para este sector de la población, dado que el cambio en el perfil demográfico hacia la vejez obliga a anticipar la provisión de servicios de salud adecuados a este segmento de la población, que seguirá expandiéndose en los siguientes años. Cabe destacar que las diferentes patologías asociadas a la mujer en climaterio, afectan significativamente la calidad de vida y representan un alto costo asistencial y de rehabilitación para el sector salud. Así este proyecto pretende sentar las bases para seguir una línea de investigación dentro de la Facultad de Medicina de la UABC para el estudio del ciclo post-reproductivo de la mujer y en un futuro iniciar investigaciones de los cambios que surgen también en andropausia (Jaspersen, 2004).

3. Pregunta de investigación

¿La administración diaria de 3 mg de melatonina vía oral durante 12 semanas, disminuirá los síntomas de climaterio medidos por la escala de Greene, reducirá los niveles plasmáticos de FSH y LH y aumentará la concentración plasmática de estradiol y de melatonina en saliva, en mujeres en edad de climaterio que asistan a consulta al Centro de Diagnóstico de la Facultad de Medicina de la UABC?

4. Objetivos

Objetivo general

Evaluar el efecto de la melatonina en los síntomas climatéricos medidos por la escala de Greene, y relacionarlo con los niveles plasmáticos de FSH, LH y

estradiol y de melatonina en saliva, en mujeres de 40 a 60 años de edad, seleccionadas de la consulta externa de la Clínica de Menopausia y Climaterio en el Centro de Diagnóstico de la Facultad de Medicina de la UABC.

Objetivos específicos

1. Determinar los síntomas de climaterio por la escala de Greene, al inicio y al final del estudio.
2. Cuantificar los niveles FSH, LH y Estradiol en plasma y de melatonina en saliva, al inicio y al final del estudio.
3. Analizar estadísticamente los resultados en el programa correspondiente.

Variable independiente

Administración diaria de 3 mg de melatonina vía oral.

Administración diaria de cápsulas de placebo vía oral.

Variable dependiente

Síntomas climatéricos medidos por la escala de Greene y niveles de FSH, LH, estradiol y melatonina.

5. Hipótesis

Hipótesis de Investigación

Las pacientes a quienes se les administre una dosis diaria vía oral de 3 mg de melatonina durante 12 semanas, disminuirán significativamente los síntomas

climatéricos y las cifras de FSH y LH plasmáticos y, aumentarán las concentraciones de estradiol en plasma y melatonina en saliva.

Hipótesis Nula

Las pacientes a quienes se les administre una dosis diaria vía oral de 3 mg de melatonina durante 12 semanas, no disminuirán significativamente los síntomas climatéricos ni las cifras de FSH, LH en plasma, ni aumentarán las cifras de estradiol plasmático y melatonina en saliva.

6. Metodología

Criterios de inclusión

- ✓ Mujeres en climaterio y menopausia que acepten las condiciones del estudio y que tengan entre 40 y 60 años de edad.
- ✓ Aptas para comprender y aceptar la carta de consentimiento informado.
- ✓ Que obtengan 10 puntos o más en la escala de Greene.
- ✓ Sin antecedente conocido de enfermedad crónica concomitante como diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia renal o hepática, cardiopatías, enfermedades autoinmunes, padecimientos tiroideos y cáncer.
- ✓ Tabaquismo y alcoholismo negativo.

Criterios de exclusión

- ✓ Mujeres en climaterio que no acepten las condiciones del estudio.
- ✓ Bajo tratamiento con antidepresivos, ansiolíticos, somníferos, fitoestrógenos, simpaticomiméticos y beta bloqueadores.

- ✓ Menopausia quirúrgica.
- ✓ Pacientes con terapia de reemplazo hormonal (TRH) para climaterio.
- ✓ Trabajo nocturno y desvelo crónico.
- ✓ Trabajo nocturno rotatorio.

Criterios de Eliminación

- ✓ Mujeres que abandonen el estudio en cualquier periodo.
- ✓ Presencia de efectos secundarios como: somnolencia, sedación leve, fatiga, causados por la ingesta de melatonina que a juicio del investigador y de la paciente sean suficientemente importantes para eliminarla del estudio.
- ✓ Presencia de sintomatología de climaterio severa y lo suficientemente importante que a juicio de la paciente y del investigador necesite un tratamiento adicional que pudiera intervenir en el estudio.
- ✓ Presencia de una enfermedad que le incapacite para continuar el estudio.
- ✓ Fallecimiento.

Diseño del estudio

- Estudio experimental clínico, doble ciego, de dos grupos placebo contra tratamiento, seleccionados al azar y bajo los mismos criterios de inclusión, exclusión y eliminación; comparativo de antes y después, analítico, prospectivo y longitudinal. A un grupo se les proporcionó cápsulas de melatonina (3 mg), y al otro grupo cápsulas con placebo, administradas en ambos casos después de comer y a la misma hora

(18:00 hrs). El estudio se realizó en un periodo de 12 semanas. A cada paciente se le elaboró un historial clínico completo, se realizó la determinación plasmática de FSH, LH, y Estradiol; y melatonina en saliva en el día 1 del estudio y a las 12 semanas.

- **Aspectos éticos:** El estudio se realizó bajo un consentimiento informado y bajo las normas de investigación en humanos aceptado por el Comité de Ética del Hospital General de Mexicali (**Anexo 4**) basadas en lo siguiente: aclaración sobre detección, prevención, manejo, seguimiento y referencia de pacientes que no entran al estudio pero que ameritan ayuda y atención especializada. Las pacientes que en la escala de Greene, en los reactivos 7 a 11 específicos para depresión, obtuvieron un puntaje de 10 o más, se les aplicó la escala de Beck y la escala de Hamilton para depresión, y con un puntaje de 14 o más en estas escalas los pacientes fueron referidos al servicio de Psiquiatría con el posible diagnóstico de depresión para que recibiera tratamiento pertinente y oportuno. Las pacientes que presentaron enfermedad crónica concomitante o que ameritaban interconsulta de especialidad o tratamientos específicos de segundo o tercer nivel de atención, se procedió a enviar a la paciente a la institución de afiliación correspondiente, con nota de envío y diagnóstico presuntivo según fuese el caso (**Anexos 2 y 3**).
- **Manejo de materiales biológicos y conservación del medio ambiente:** Se dispuso del material biológico y los productos de desecho bajo los lineamientos de la NOM-087-ECOL-SSA1-2002.

- **Escala de Greene:** El instrumento ideal para medir la sintomatología de climaterio, según la bibliografía consultada, es la escala de Greene, éste es el primer cuestionario que se elaboró por JG Greene en 1976 bajo los criterios estadísticos para confiabilidad y validación de una prueba que midiera los síntomas de climaterio. En 1998 Greene estandarizó la escala y la validó sólo considerando la sintomatología estadísticamente significativa, con un estudio multicéntrico realizado en 55 centros hospitalarios de varios países estudiando a un total de 2,151 pacientes con sintomatología de climaterio, de las cuales a 1,435 pacientes se les administró terapia hormonal sustitutiva y a 716 pacientes, sin ningún tratamiento se les aplicó el cuestionario, siendo encuestadas por un periodo de 9 meses (Greene, 1998 y Zollner, 2005). La escala de Greene está validada para medir la sintomatología en el área psicológica, vasomotora y somática, teniendo una confiabilidad para el área psicológica de 0.87, para el área somática de 0.84 y para el área vasomotora de 0.83 (Greene, 1998 y Zollner, 2005). El cuestionario consta de 21 reactivos que se evalúan en escala de números enteros, los valores para cada síntoma son de: 0 = nada, 1 = un poco, 2 = bastante, 3 = intensamente. Además, la escala tiene buena confiabilidad al aplicar el cuestionario varias veces y en cualquier momento (Test-retest), y mide únicamente la sintomatología presente durante la realización de la encuesta. La escala de Greene fue diseñada para medir el estrés, el

ambiente, la esfera psicológica, para probar eficacia de tratamientos para climaterio y para valorar la efectividad de la terapia de reemplazo hormonal sustitutiva, con puntajes que van de 1 a 63 para la sintomatología leve, moderada y severa (Greene, 1998 y Zollner, 2005) **(Anexo 1)**.

- **Cronocaps de 3 mg patrocinada por el laboratorio MEDIX:** Las cápsulas de melatonina de 3 mg y de placebo son idénticas, y fueron administradas a las pacientes de manera doble ciego **(Anexo 5 y 6)**.

Determinación del tamaño de muestra

- ***Fórmula utilizada para el cálculo de tamaño de muestra para dos medias poblacionales***

$$n = \frac{2 (Z\alpha + Z\beta)^2 S}{(\mu a - \mu b)}$$

$$n = \frac{2(1.645+0.842)^2 (7.11)}{(15-11)}$$

$$n = \frac{(4.9)^2 (7.11)}{4}$$

$$n = \frac{24 \times 7.11}{4}$$

$$n = \frac{170}{4} = 42$$

Significado de cada variable:

- ✓ ***n= Tamaño de muestra 42***
- ✓ ***Zα= Valor z para el nivel de significancia (1.645)***

- ✓ **$Z\beta$ = Valor z para el poder de la prueba (0.842)**
- ✓ **μa = Media a = 15 (control)**
- ✓ **μb = Media b = 11 (tratamiento)**
- ✓ **S = Desviación estándar 7.11**
- Los cálculos se realizaron con 95% de nivel de confianza, con 5% de margen de error ($p = 0.05$), el poder de la prueba o potencia estadística es de 80% ($\beta = 0.20$), en una prueba de dos colas. Se utilizó el programa del departamento de Epidemiología de la Universidad de California Davis (VETSTAT), para el grupo placebo y para el grupo con tratamiento de melatonina en base a los rangos esperados según la bibliografía consultada. Para calcular el tamaño de la muestra se tomó como base los estudios de Green, (2007) y Speroff, (2003).

Selección de pacientes

- Se abrió un espacio en el Centro de Diagnóstico de la Facultad de Medicina de la UABC (Clínica de Menopausia y Climaterio).
- Se brindó consulta médica a la población femenina que asistió a la Clínica, a cada paciente se le realizó una historia clínica completa, exploración física minuciosa para seleccionar a las pacientes de manera aleatoria y bajo los criterios de inclusión, exclusión y eliminación.
- Se brindó atención multidisciplinaria a cada paciente con los servicios de ginecología, psicología, medicina general y nutrición.

Estudio Clínico

Fase 1

- Durante una semana se citaron a las 17:00 hrs. a 10 pacientes por día.
- A cada paciente se le aplicó la encuesta pertinente validada (escala de Greene, 1998) el 1er. día del estudio.
- Se brindaron pláticas educativas durante 3 horas sobre todos los aspectos de menopausia y climaterio a las pacientes en el 1er. día del estudio explicando las características y condiciones del mismo. Firmaron la carta de consentimiento informado y se les asesoró sobre aspectos fisiológico-terapéuticos integrales de la menopausia y el climaterio.
- Se colectó con ayuno de 3 horas la primera muestra de sangre (5 mL) para determinar los niveles plasmáticos de FSH, LH y Estradiol. El plasma se almacenó -31° C hasta su procesamiento.
- La primera muestra de saliva (5 mL) para medir melatonina se colectó a las 20:00 hrs. con ayuno de 3 horas y bajo condiciones de luz controladas, en un cuarto oscuro con la luz de una sola vela, vigilándose que no se encendiera ninguna luz. Una vez que las pacientes entraban al cuarto oscuro no se les permitía salir hasta que terminaran de reunir el total de la muestra para evitar que se expusieran a la luz. No se utilizó ninguna clase de estimulación para provocar la salivación. Todas las muestras fueron almacenadas por un lapso de 6 meses a -31° C antes de ser procesadas mediante un ensayo inmunoenzimático tipo ELISA.

- A cada paciente se le entregó las cápsulas de melatonina o placebo de manera doble ciego
- A cada paciente se le dió seguimiento personalizado vía teléfono celular las 24 hrs. del día y se citó a cada una de ellas cada 14 días para evaluar adherencia terapéutica y efectos secundarios durante 12 semanas.

Fase 2

- Al término del tratamiento se citaron a las 17:00 hrs. a 10 pacientes por día durante 1 semana.
- A cada paciente se le aplicó la encuesta de la escala de Greene, 1998.
- Se brindaron pláticas educativas durante 3 horas a las pacientes sobre todos los aspectos psicológicos, emocionales, sexuales y de relación de pareja en menopausia y climaterio.
- Se colectó la última muestra de sangre (5 mL) para determinar los niveles plasmáticos de FSH, LH y Estrógeno. El plasma fue almacenado a -31° C hasta su procesamiento.
- Se colectó la última muestra de saliva (5 mL) para medir melatonina a las 20:00 hrs. bajo condiciones de luz controladas y en ayuno de 3 horas. Las muestras fueron almacenadas a -31° C hasta su procesamiento.

Procesamiento de muestras de laboratorio y puntaje de la escala de Greene

- Se determinaron los niveles de melatonina en saliva por el método de ELISA, en cada paciente. Se utilizó un ensayo inmunoenzimático

comercial (IBL Internacional, Hamburg, Germany), según las especificaciones del fabricante. Este ensayo tiene una sensibilidad 0.3 pg/mL.

- Se descongelaron las muestras de saliva en baño maría a 37° C, se utilizó 1 ml de saliva de cada muestra y se colocó en un vial, se centrifugó por 10 minutos a 3,000 rpm y se tomaron 100 µL del sobrenadante para la placa de reacción. También se colocaron en ésta 100 µL de cada estándar y controles. Se agregaron 50 µl de solución antisuero en cada pozo excepto en el pozo destinado al blanco, se cubrió con un adhesivo y se colocó en un agitador orbital por 10 segundos y se incubó por 18 hrs. a 2° C. Posteriormente se retiró el adhesivo y se lavó la placa 4 veces con 250 µL de solución amortiguadora y se removió el exceso de solución. Se colocaron 100 µL de solución de biotina en cada pozo y se cubrió la placa con un papel adhesivo, se incubó por 2 hrs. a 18° C en un agitador orbital a 500 rpm. Se retiró el papel adhesivo y se volvió a lavar la placa 4 veces con 250 µL de solución amortiguadora para lavado, se removió el exceso de solución, se agregaron 100 µL de sustrato (TMB) en cada pozo y se incubó por 15 minutos a 18° C en un agitador orbital a 500 rpm. Se detuvo la reacción agregando 100 µL de una solución de ácido diluida, se agitó brevemente y se midió la densidad óptica de cada pozo mediante un lector de ELISA a 450 nm.
- Los niveles plasmáticos de FSH, LH y estradiol se determinaron mediante un inmunoensayo con sistema de detección quimioluminiscente (Immulite,

DPC). Las muestras fueron procesadas por el Laboratorio de Análisis Clínicos y Centro de Referencia Diagnoslab, en la ciudad de Mexicali.

- Se obtuvieron los puntajes correspondientes de la escala de Greene que fue aplicada a cada paciente en las dos fases del estudio.

Procesamiento y análisis estadístico de datos y resultados

- Se realizó una base de datos con todas las variables en el programa Gbstat
- Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión (promedios y desviaciones estándar).
- Se aplicó pruebas paramétricas y no paramétricas como T de student y U de Mann Whitney para grupos independientes, y Wilcoxon para grupos apareados. Se consideró con significancia estadística valores de $p < 0.05$.
- Se realizó análisis de covarianza para ajustar las variables de confusión.
- Se utilizó el programa Gbstat para analizar todos los datos.
- El tamaño de la muestra fue de 100 pacientes, 50 para el grupo placebo y 50 para el grupo tratamiento, la cual se reunió al inicio del estudio. Al final del estudio se tuvieron pérdidas en ambos grupos; 20 pacientes se retiraron voluntariamente de la investigación y se perdieron 5 muestras durante el procesamiento para medir melatonina en saliva, la muestra final total fue de 75 pacientes, 37 correspondieron al grupo placebo y 38 al grupo tratado con melatonina, con esta muestra final se obtuvieron los datos estadísticos.

7. Resultados

Se estudiaron a 75 pacientes: 37 fueron del grupo placebo y 38 del grupo tratamiento. El puntaje promedio de la escala de Greene para el grupo placebo fue de 21.08 ± 8.29 puntos al inicio del estudio y para el grupo tratamiento de 25.76 ± 9.91 puntos ($p=0.015$). Los niveles de hormona FSH al inicio del estudio fueron de 56.19 ± 41.25 mUI/mL para el grupo placebo y para el grupo tratamiento de 38.99 ± 28.62 mUI/mL ($p=0.019$). Los niveles de la hormona LH al inicio del estudio fueron de 28.77 ± 19.43 mUI/mL para el grupo placebo y para el grupo tratamiento de 21.10 ± 12.34 mUI/mL ($p=0.043$) (Tablas 1).

Tabla 1 Valores al inicio del estudio para el grupo placebo y tratamiento

Variable	Placebo n=37	Tratamiento n=38	p
Edad (años)	49.02 ± 4.36	48.39 ± 4.14	0.261 ^t
Green (puntaje)	21.08 ± 8.29	25.76 ± 9.91	0.015 ^t
FSH (mUI/MI)	56.19 ± 41.25	38.99 ± 28.62	0.019 ^t
LH (mUI/mL)	28.77 ± 19.43	21.10 ± 12.34	0.043 [*]
Estradiol (pg/mL)	77.47 ± 108.65	77.46 ± 99.18	0.5 ^t
Melatonina (pg/mL)	3.00 ± 5.7	2.52 ± 2.74	0.293 ^t

^t T de student

^{*}U de Mann Whitney

En la Tabla 2 se muestran los resultados de las variables escala de Greene, FSH, LH, estradiol y melatonina medidas al final del estudio en los grupos placebo y tratamiento.

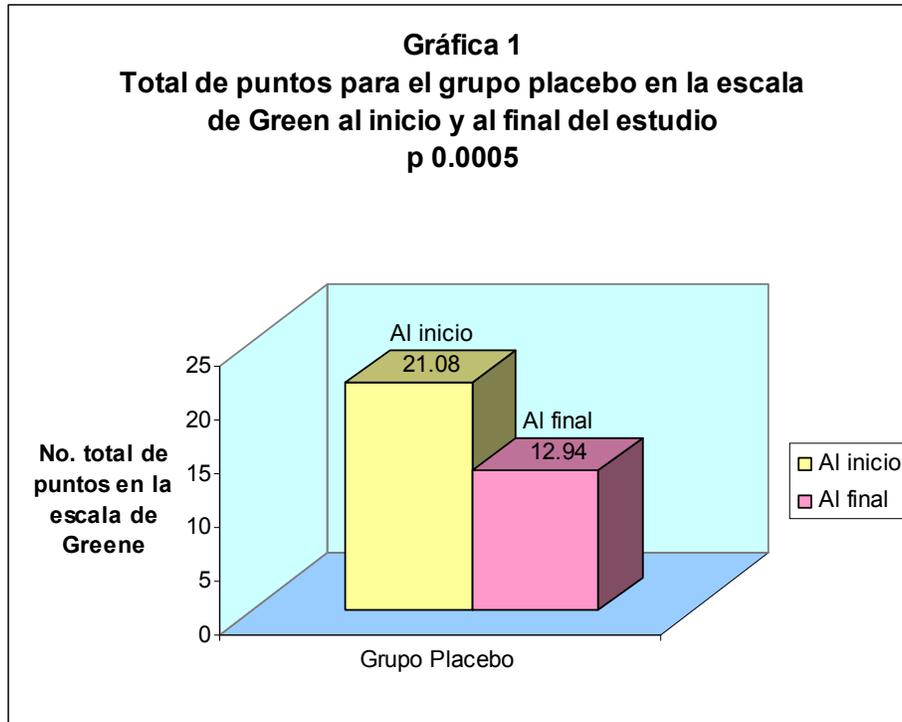
Tabla 2 Valores al final del estudio para el grupo placebo y tratamiento

Variable	Placebo n=37	Tratamiento n=38	P
Green (puntaje)	12.94 \pm 7.12	7.39 \pm 4.58	0.0005 *
FSH (mUI/mL)	52.68 \pm 44.62	43.72 \pm 29.43	0.28 *
LH (mUI/mL)	25.34 \pm 18.62	20.43 \pm 11.68	0.132 *
Estradiol (pg/mL)	104.53 \pm 133.11	61.23 \pm 65.67	0.349 *
Melatonina (pg/mL)	1.78 \pm 1.94	5.49 \pm 7.49	0.0005 *

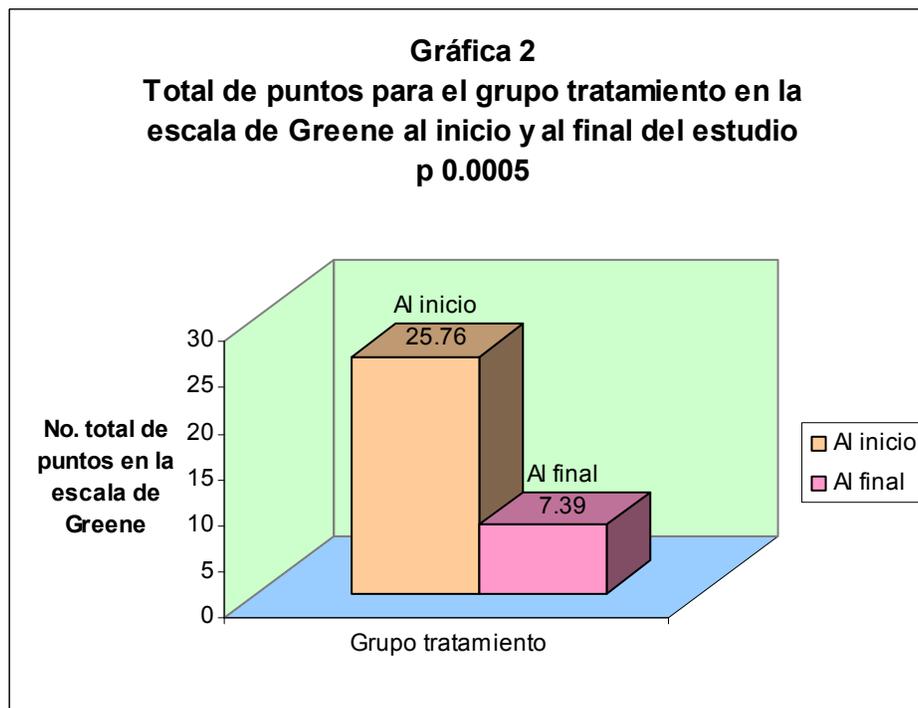
^tT de student

*U de Mann Whitney

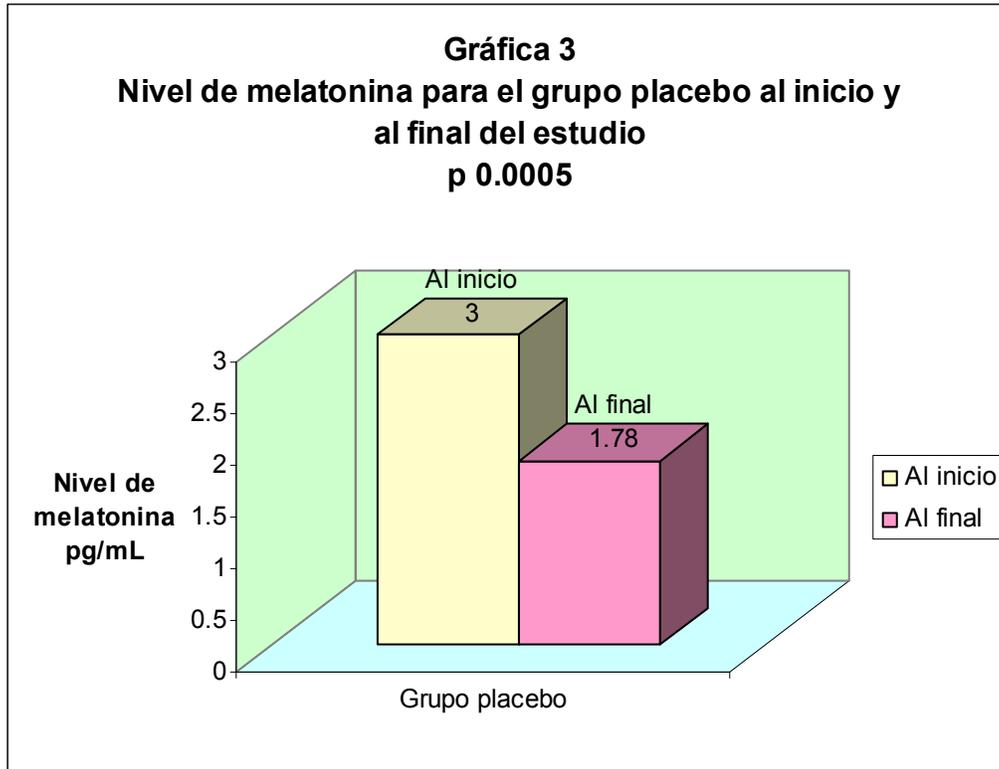
El total de puntos promedio en la escala de Greene al inicio y al final del estudio para el grupo placebo se muestra en la Gráfica 1.



El total de puntos en la escala de Greene al inicio y al final del estudio para el grupo tratamiento se muestra en la Gráfica 2.



Los niveles de la hormona melatonina al final del estudio fueron de 1.78 ± 1.94 pg/mL para el grupo placebo y 5.49 ± 7.49 para el grupo tratamiento ($p=0.0005$). La Gráfica 3 muestra una comparación de los niveles de melatonina para el grupo placebo al inicio y al final del estudio. La Gráfica 4 muestra una comparación de los niveles de melatonina para el grupo tratamiento al inicio y al final del estudio.



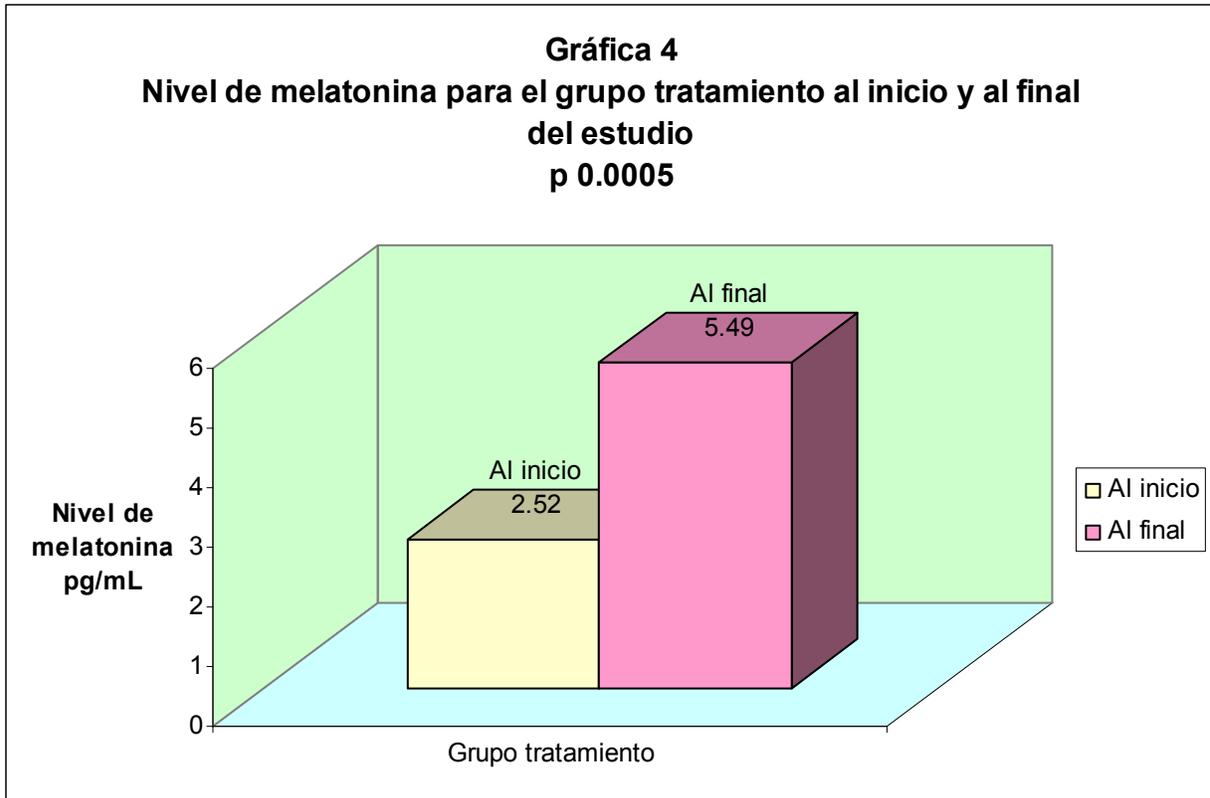
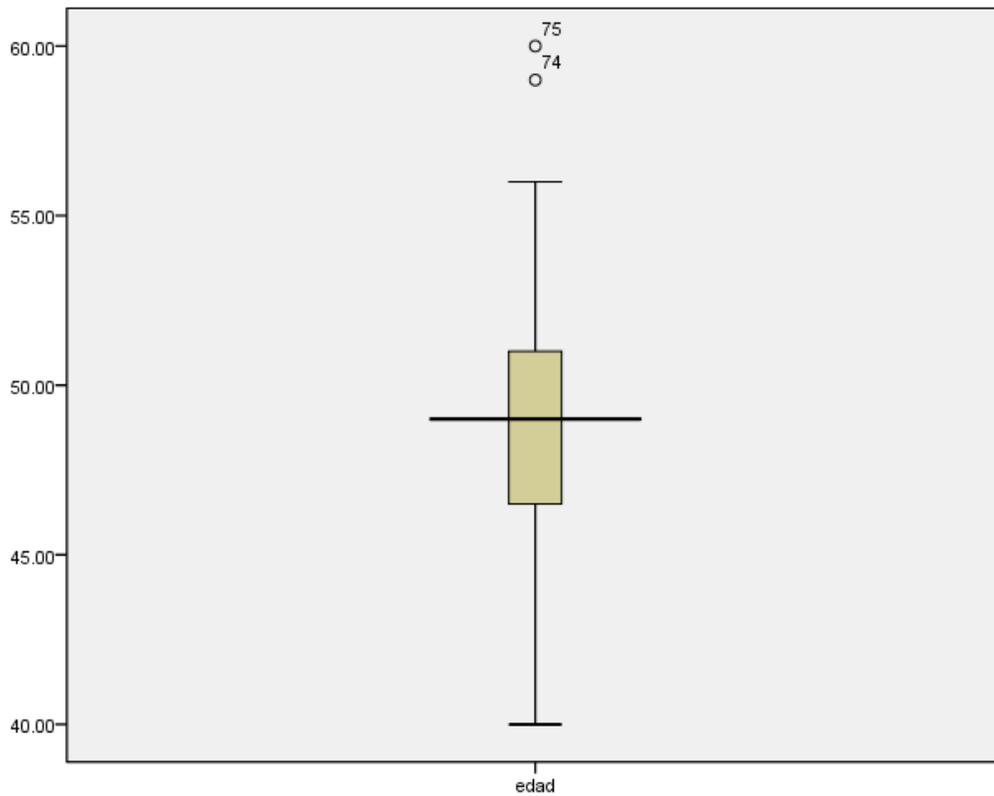


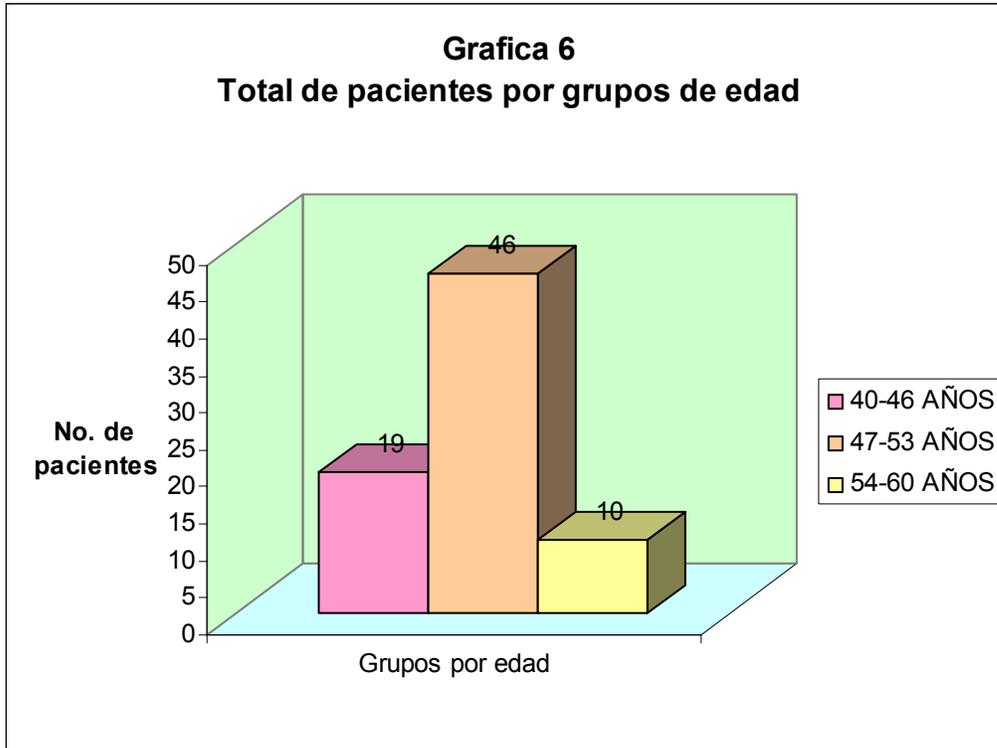
Tabla 3 Análisis de covarianza para los grupos placebo y tratamiento al final del estudio.

Variable	Tratamiento	Ajustado	Placebo	Ajustado	p
Green (puntaje)	7.39	6.78	12.94	13.56	0.0001
FSH (mUI/mL)	43.72	51.06	52.68	45.14	0.2658
LH (mUI/mL)	20.43	22.87	25.34	22.83	0.9879
Estradiol (pg/mL)	61.23	61.23	104.53	104.53	0.0649
Melatonina (pg/mL)	5.49	5.53	1.78	1.74	0.0037

La edad en años para el grupo placebo tuvo una media de 49.02 ± 4.36 y para el grupo tratamiento de 48.39 ± 4.14 ($p=0.261$). La edad de ambos grupos muestra que el 50% de las pacientes presentaron edades de 47 a 53 años (Gráfica 5). Cuando se analizaron por grupos de edad, se observó el mismo resultado en las edades de 47 y 53 años donde se obtuvo la mayor frecuencia (Gráfica 6).

Gráfica 5 Edad promedio general





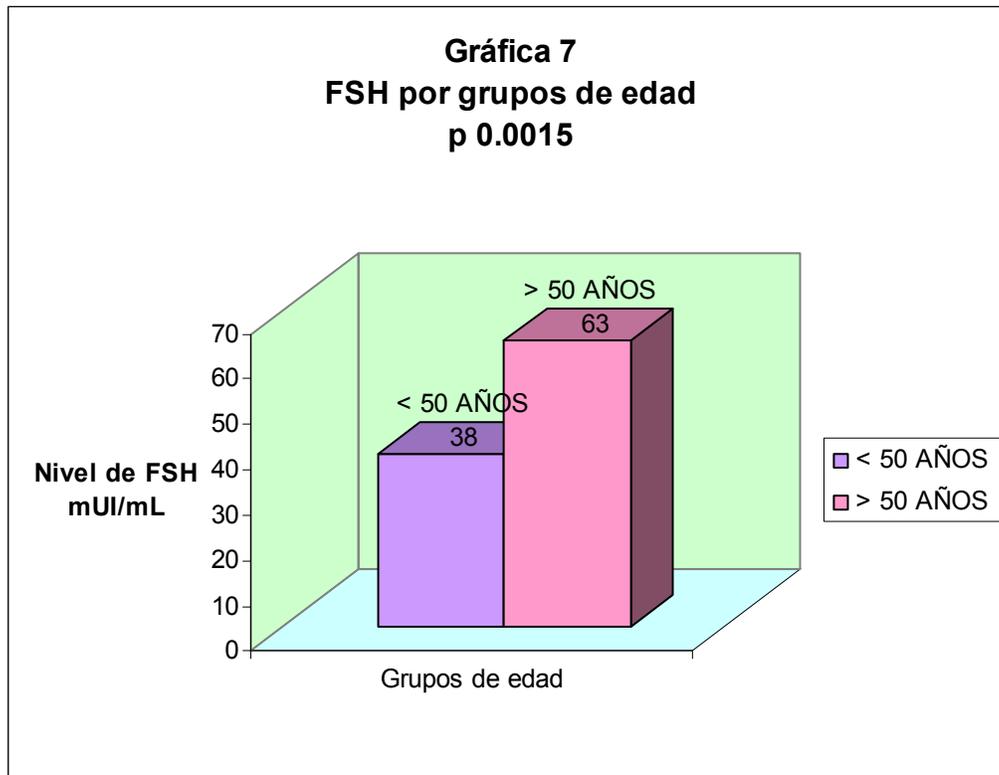
La concentración promedio de FSH plasmática al inicio del estudio, en menores de 50 años fueron de 38 ± 36 mUI/mL (Tabla 4). Para las pacientes mayores de 50 años fue de 63.3 ± 30.2 mUI/mL ($p=0.001$) (Gráfica 7). Los niveles de estradiol en menores de 50 años fueron de 99.3 ± 119.1 pg/mL y para las pacientes mayores de 50 años de 40.8 ± 53.1 pg/mL $p 0.005$ (Gráfica 8).

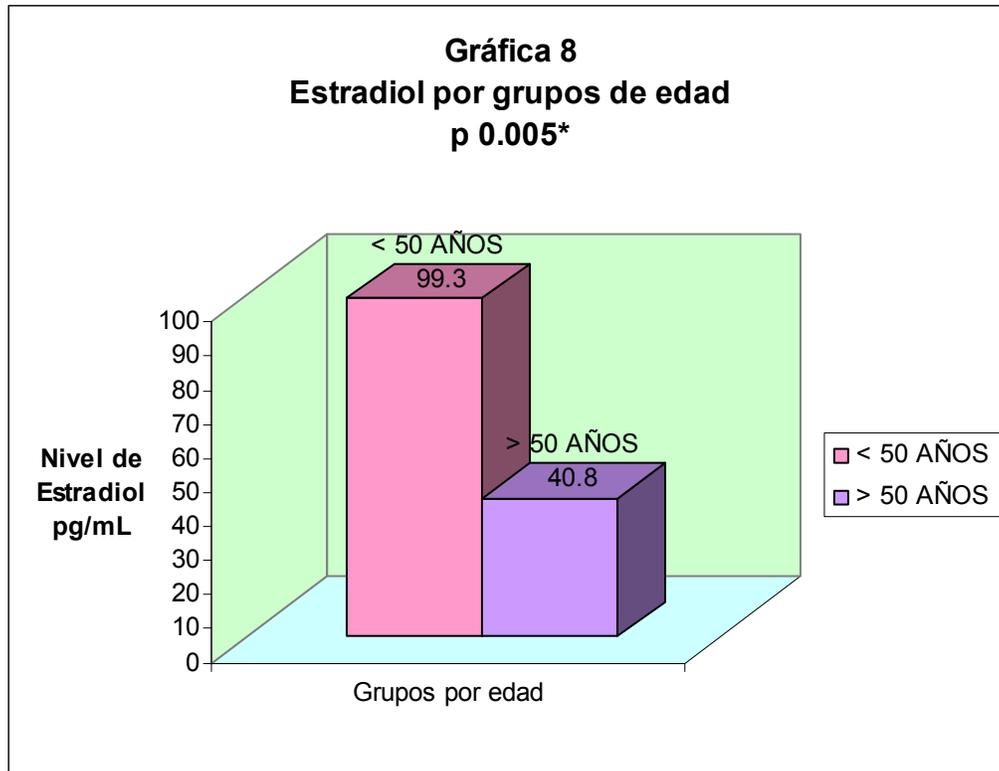
Tabla 4 Valores iniciales por grupos de edad

Variable	Menores de 50 años n=47	Mayores de 50 años n=28	P
Green (Puntaje)	22.68±7.71	24.75±11.72	0.266 *
FSH (mUI/mL)	38.01±36.45	63.37±30.26	0.0015 ^t
LH (mUI/mL)	22.80±18.27	28.38±12.80	0.08 ^t
Estradiol (pg/mL)	99.3±119.1	40.8±53.17	0.005 *
Melatonina (pg/mL)	2.59±3.47	3.34±5.85	0.321 *

^t T de student

* Mann Whitney





8. Discusión

Existen únicamente dos estudios (Bellipanni, 2001 y 2005) donde se involucra la administración de melatonina exógena en menopausia y climaterio. Es probable que exista una relación cercana entre la glándula pineal, melatonina y reproducción humana, ya que existe una asociación estrecha entre el eje adenohipofisario, hormonas esteroideas y melatonina durante el ciclo ovárico en la perimenopausia y menopausia (Bellipanni, 2005). Los estudios preliminares encontraron una relación entre los cambios significativos de las hormonas hipofisarias llamadas LH y FSH, después de la administración exógena de la melatonina oral de 3 mg durante el atardecer por un periodo de 6 meses. También se encontró una alta sensibilidad hacia la melatonina en mujeres con

menor edad y esto es relevante pues orienta a nuevas investigaciones donde se busque utilizarla como preventivo de los cambios endocrinos que son iniciados de perimenopausia a menopausia (Bellipanni, 2001 y 2005). El propósito del presente estudio clínico fue el evaluar el efecto de la melatonina de 3 mg sobre los síntomas de climaterio y las hormonas FSH, LH, estradiol y melatonina en mujeres en menopausia y climaterio de entre 40 y 60 años de edad. Los resultados en el presente estudio al comparar los rangos de edad al inicio del estudio para el grupo placebo y tratamiento no se encontraron diferencias significativas, es decir los grupos fueron homogéneos y seleccionados al azar, sin embargo, se encontraron diferencias significativas en los niveles de FSH y estradiol en grupos divididos por edad, resultando con un mayor nivel de FSH y LH las mujeres mayores de 50 años y con un mayor nivel de estradiol las mujeres menores de 50 años de edad, estas significancias se presentaron de acuerdo a lo esperado para su edad y a pesar de que las mujeres mayores de 50 años fue un grupo menor (28 pacientes) contra 47 pacientes menores de 50 años. Esto puede explicar la significancia de la escala de Greene al inicio del estudio en la cual resultó con mayor sintomatología de climaterio las mujeres mayores de 50 años como era de esperarse para las mujeres propias de esta edad que están sin tratamiento y con ese nivel de hormonas con el que resultaron, cabe aclarar que este tipo de análisis se realizó con la finalidad de establecer una base teórica y estadística para saber las diferencias únicamente por grupos de edad en las pacientes al iniciar el estudio.

Al concluir el estudio hubo diferencias significativas en la escala de Green y en el nivel de melatonina para ambos grupos comparados al inicio y al término del mismo, el grupo tratado con melatonina exógena resultó con menor sintomatología de climaterio es decir con menor puntaje en la escala de Greene y también presentó mayor nivel de melatonina lo que sugiere un posible apego al tratamiento. Mientras que el grupo placebo resultó con mayor puntaje en la escala de Greene es decir presentó mayor sintomatología, cabe aclarar que sí disminuyeron los síntomas más de lo que se esperaba encontrar para ambos grupos es decir, se esperaba una reducción en la sintomatología de climaterio de 10 puntos en la escala de Greene para el grupo tratado y de 6 puntos para el grupo placebo y el resultado es que disminuyeron ambos grupos al doble de lo esperado, 10 puntos para el grupo placebo y 18 puntos para el grupo tratamiento. Existe la posibilidad de que la atención médica multidisciplinaria e individualizada disponible las 24 hrs. del día, de alguna manera pudo haber influenciado en los resultados, sinergizando el tratamiento con melatonina y aminorando la sintomatología para ambos grupos al doble de lo esperado. El análisis de covarianza se utilizó con el fin de eliminar el sesgo de los valores iniciales de cada variable para controlarlas y ajustarlas, resultando significativas al final del estudio la escala de Greene y los niveles de melatonina, el grupo tratamiento obtuvo menor puntaje en la escala de Greene y un mayor nivel de melatonina, lo que sugiere que la melatonina podría ser eficaz para disminuir la sintomatología de climaterio. Otros estudios han mostrado que la melatonina por sí misma modifica los niveles de estas hormonas independientemente de la

edad (42 a 62 años) y del ciclo menstrual (Bellipanni, 2005). En los estudios de Bellipanni en Italia 2001 y 2005, la melatonina provocó ovulación y menstruación de nuevo en mujeres en menopausia y, como hallazgo en el presente estudio también se presentó menstruación en 8 mujeres en menopausia en el grupo tratado con melatonina. Una debilidad del presente trabajo fue que el estudio tuvo una duración de 12 semanas a diferencia de Bellipanni en el que su estudio tuvo una duración de 6 meses, lo que puede explicar que en el presente estudio no existieron diferencias significativas en el nivel de FSH, LH y estradiol al final del estudio aunque cabe aclarar que si hay cambios en estos niveles. Un reto resuelto satisfactoriamente fue el mantener el control de cada paciente de manera individualizada las 24 hrs del día, y mantenerlas dentro del estudio citándolas cada 14 días para evaluar efectos secundarios y entrega de cápsulas.

9. Conclusiones

En este estudio se demuestra que 12 semanas de tratamiento con melatonina de 3 mg mejora significativamente la sintomatología de climaterio medido por la escala de Greene a nivel somático, vasomotor, psicológico, en la respuesta sexual y en la disminución de los síntomas de ansiedad y depresión en mujeres de entre 40 y 60 años de edad. Las mujeres tratadas con melatonina mejoraron clínicamente su libido, estado de ánimo e insomnio y disminuyeron sus bochornos e irritabilidad. Los niveles de melatonina en saliva aumentaron significativamente en el grupo tratado con melatonina con lo que se rechaza parcialmente la hipótesis nula ya que en los niveles de FSH, LH y estradiol no

hubo diferencia significativa, aunque sí se presentaron cambios en estos niveles. Además, se abrió un espacio específico de atención en la localidad (Clínica de Menopausia y Climaterio) y se brindó atención multidisciplinaria a todas las pacientes con médicos especialistas como son Ginecóloga, Sexóloga, Psicóloga, Nutrióloga y un Médico General, lo que fue una fortaleza de este trabajo, ya que se brindó ayuda integral y se impartieron pláticas educativas sobre todos los aspectos integrales de la menopausia y el climaterio a todas las pacientes: Autoestima, fisiología y fisiopatología de la menopausia y el climaterio, infecciones vaginales, osteoporosis, como enfrentar la crisis de la segunda mitad de la vida, confesiones de una mujer que vive su climaterio a plenitud, la comunicación: un medio para mantener el equilibrio en la pareja, la importancia de la detección oportuna de cáncer, como evitar la depresión: ¿es difícil ser mujer?, la verdadera belleza eterna de la mujer: es la belleza interior. El tratamiento para todas las pacientes fue integral y multidisciplinario y no fue basado únicamente en farmacoterapia. Este trabajo abrió líneas de investigación en las áreas de melatonina, climaterio y menopausia, nutrición, psicología y ginecología. Se requieren más estudios para aceptar a la melatonina de 3 mg como tratamiento para la sintomatología de climaterio.

10. Recomendaciones

Debido a los resultados obtenidos en el presente trabajo, se sugiere que las mujeres en climaterio y menopausia deberán ser atendidas en un espacio específico diseñado para ellas, con atención integral y de manera

multidisciplinaria e incluyendo educación y platicas informativas de los aspectos integrales de la menopausia y climaterio sin descuidar ningún detalle e incluyendo la relación de pareja, en base a los resultados obtenidos, es recomendable que las mujeres deben ser educadas sobre el climaterio y la menopausia a partir de los 35 años para que aprendan a enfrentar esta etapa oportunamente y, en las mujeres en climaterio y menopausia deberán formarse grupos de apoyo. También se propone que se investigue a la melatonina de 3 mg (CRONOCAPS, del laboratorio Medix) como una posible opción para estudios ampliados en el tiempo para las mujeres en climaterio y menopausia. Se deben seguir líneas de investigación en menopausia y climaterio para investigaciones de frecuencia, edad-dosis-respuesta, variaciones genéticas dependiendo de las zonas o áreas geográficas, hacer estudios en otras latitudes para buscar diferencias, así como también iniciar investigaciones en andropausia a petición de las pacientes y de las observaciones al realizar el presente trabajo, ya que no se cuentan con espacios específicos de atención e investigación a nivel sector salud en México para mujeres y hombres en esta etapa de la vida.

11. Bibliografía

1. Aleandri V., Spina V., et, al. *The pineal gland and reproduction*. Human Reproduction. 2(3):225-235,1996.
2. Arangino S. *Effects of melatonin an vascular reactivity, catecholamine levels, and blood pressure in healthy men*. J Cardiol 83:1417,1999.
3. Arendt J. *Melatonin and Human Rhythms*. Chronobiology International, 23(1&2):21-37,2006.
4. Balik A. *Melatonin action in neonatal gonadotrophs*. Physiol Res (Suppl. 1), S153-S166,2004.
5. Bastian L. Et, al. *Is this woman perimenopausal?* JAMA. 289(7):895-902,2003.
6. Bellipanni F.,Di Marzo F., et, al. *Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: Our personal experience*. New York Academy of Sciences- 1057:393-402,2005.
7. Bernstein Z. *Prolonged administration of low-dose interleukin-2 in human immunodeficiency virus-associated malignancy results in selective expansion on innate immune effectors without significant clinical toxicity*. Blood 86:3287-94,1995.
8. Brainard G.C. et,al. *Actino spectrum for melatonina regulation in humans: Evidence for a novel circadian photoreceptor*. The Journal of Neuroscience 21(16):6405-6412,2001.
9. Brugger P. *Impaired nocturnal secretion of melatonin in coronary heart disease*. Lancet 345:1408,1995.

10. Brzezinski A. *Melatonin in Humans*. The New England Journal of Medicine. 236(3):186-195,1997.
11. Brzezinski A. *Melatonin in human preovulatory follicular fluid*. J Clin Endocrinol Metab 64:865-7,1987.
12. Buick D.L., et, al. *Women's perceptions of hormone replacement therapy: Risk and benefits (1980-2002). A literature review*. Climacteric. 8:24-25,2005.
13. Canto de Cetina T., et, al. *Climaterio y menopausia. Las consecuencias biológicas y clínicas del fallo ovárico*. Revista Biomédica. 7(4):227-236,1996.
14. Carranza-Lira S, García López F. *Melatonin and climactery*. Med Sci Monit. 6(5):1209-1212,2000.
15. Carvallo A. *The pineal gland in human beings: relevance to pediatrics*. J Pediatr 123:843-851,1993.
16. Carvallo A, Ritschel WA: *Pharmacokinetics of melatonin in human sexual maturation*. J Clin Endocrinol Metab, 81:1882-6,1996.
17. Chávez-Ayala R., Andrade-Palos P., et al. *Validación de un cuestionario para la medición de las creencias sobre el climaterio*. Salud Pública de México. 44:385-391,2002.
18. Cheng Keung C., Leung P. *Molecular biology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-I. GnRH-II, and their receptors in humans*. Endocrine Reviews. 26(2):283-306,2005.

19. Conti A. *The clinical neuroimmunotherapeutic role of melatonin in oncology*. J Pineal Res 19:103-110,1995.
20. Deboledda R., Angelini N., et al. *Cyclical regulation of GnRH gene expression in GT1-7 GnRH-secreting neurons by melatonin*. Endocrinology. 142(11):4711-4720,2001.
21. Drucker Colin R. *Fisiología Medica. El manual moderno* 53:595-605,2005.
22. Dubocovich ML. *Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals*. Endocrine 27:101-110,2005.
23. Falcon J. *Nocturnal Melatonin Synthesis: How to stop it*. Endocrinology 148(4):1473-1474,2007.
24. Friedlander A. *The physiology medical management and oral implications of menopause*. American Dental Association. 133:73-81,2002.
25. Garfinkel D. *facilitation of benzodiazepine discontinuation by melatonin: a new clinical approach*. Arch Intern Med 159:2456-60,1999.
26. Girotti L. *Low urinary 6-sulphatoxymelatonin levels in patients with coronary artery disease*. J Pineal Res 29:138-142,2000.
27. Glass JD. *A brain site for the antigonadal action of melatonin in the white-footed mouse (Peromyscus leucopus): involvement of the immunoreactive GnRH neuronal system*. Neuroendocrinology 46:48-55,1987.
28. Gloria Benítez King. *"Melatonina: un destello de vida en la oscuridad"*. 2008, Fondo de Cultura Económica, México D.F.
29. Greene J.G. *Constructing a standard climacteric scale*. Maturitas. 29:25-31,1998.

30. Guerrero J.M., Carrillo-Vico A. et al. *La melatonina*. Investigación y Ciencia. octubre:30-38,2007.
31. http://www.bago.com/Bolivia/html/doc_pdf/menopausia.pdf
<http://www.cochrane.es/files/GPC-menopausia-definitiva.pdf>
32. Johnston J., Messenger S., et al. *Gonadotrophin-releasing hormone drives melatonina receptor down-regulation in the developing pituitary gland*. PNAS. 100(5):2831-2835,2003.
33. Karbownik M. *Melatonin reduces the oxidation of nuclear DNA and membrane lipids induced by the carcinogen delta-aminolevulinic acid*. Int J Cancer 88:7-11,2000.
34. Kennaway DJ. *Melatonin binding sites and their role in seasonal reproduction*. J Reprod Fertil Suppl 49:423-435,1995.
35. Klein D.C. *Evolution of the vertebrate pineal gland: The AANAT hypothesis*. Chronobiology International, 23(1&2):5-20,2006.
36. Krause D. *Melatonin and cardiovascular function*. Advances in experimental medicine and biology 460:299-310,2000.
37. Lee Barron M. *Light exposure, melatonin secretion and menstrual cycle parameters: An integrative Review*. Biological Reserch for Nursing. 9(1):49-69,2007.
38. Maestroni G. *Is hematopoiesis under the influence of neural and neuroendocrine mechanism?* Histol. Histopathol. 13:271-274,1998.
39. Malgor L.A., Valsecia M.E. *Farmacología Médica: Farmacología de la hormona Melatonina*. 5(16):162-174,2000.

40. Markantonis S., et, al. *Melatonin pharmacokinetics in premenopausal and postmenopausal healthy female volunteers*. Journal of Clinical Pharmacology. 48:240-245,2008.
41. Marquez D. *Receptor de estrógeno: Bases Moleculares aplicadas a la medicina*. Dialnet Academia Biomédica Digital. 10,2002.
http://dialnet.unirioja.es/servlet/listaarticulos?tipo_busqueda=EJEMPLAR&revista_busqueda=1882&clave_busqueda=32272
42. Morera A., Henry M., et, al. *Seguridad en el uso del a melatonina*. Actas Esp. Psiquiatría. 29(5):334-337,2001.
43. Morera A., Henry M., et, al. *Uso terapéutico de la melatonina en psiquiatría: Un análisis bibliográfico de 39 años*. Actas Esp. Psiquiatría. 34(5):344-351,2006.
44. Nedrow A., Miller J., et al. *Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms, a systematic evidence review*. Arch Intern Med. 166:1453-1465,2006.
45. Nelson H., Vesco K., et al. *Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes, systematic review and meta-analysis*. JAMA. 295(17):2057-2071,2006.
46. Nishiyama K. *Acute effects of melatonin administration on cardiovascular autonomic regulation in healthy men*. Am Heart J 141, E9,2001.
47. Oviedo N.J, Camejo M.I. *La melatonina ¿Un posible agente terapéutico?*. Interciencia, 26(3):103-107,2001.

48. Pandi Perumal S.R. et,al. *Melatonin: Nature´s most versatile biological signal?*. The FEBS Journal 273:2813-2838,2006.
49. Parry B.L., et, al. *Increased melatonina and delayed offset in menopausal depression: Role of years past menopause, Follicle-stimulating hormone, Sleep end time, and body mass index*. J Clin Endocrinol Metab. 93(1):54-60,2007.
50. Pisabarro R. *Metabolismo y climaterio: La revisión de un endocrinólogo*. Revista Medica del Uruguay. 16:144-151,2000.
51. Polo-Kantola P, et, al. *Aetiology and treatment of sleep disturbances during perimenopause and postmenopause*. CNS Drugs. 15(6):445-452, 2001.
52. Prieto-Gómez B. Velásquez-Paniagua M. *Fisiología de la reproducción: Hormona liberadora de gonadotrofinas*. Rev Fac Med UNAM. 45(8):252-257,2002.
53. Rhoades R.A.(1997) *Fisiología Medica*. Capítulo 40.
54. Roy D. *Melatonin receptor activation regulates GnRH gene expression and secretion in GT1-7 GnRH neurons: Signal transduction mechanisms*. J Biol Chem 277:251-8,2001.
55. Scheer FA. *Daily night-time melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension*. Hypertension 43:192-7,2004.
56. Shamir E. *Is melatonina treatment effective for tardive dyskinesia?* J Clin Psychiatry 61:556-8,2000.

57. Shamir E. *Melatonin treatment for tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study.* Arch Gen Psychiatry 58:1049-52,2001.
58. Shaver J, Zenk S. *Sleep disturbance in menopause.* Journal of women's health & gender-based medicine. 9(2):109-118,2000.
59. Simonneaux V, Ribelayga C. *Generation of the Melatonin Endocrine Message in Mammals: A review of the complex Regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters.* Pharmacological Reviews, 55(2):325-395,2003.
60. Smith R., Betancourt L., et al. *Molecular endocrinology and physiology of the aging central nervous system.* Endocrine Reviews. 26(2):203-250,2005.
61. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. *Menopausia y Postmenopausia: Guía de práctica clínica.* 1-117,2004.
62. Speroff L. *Efficacy and tolerability of a novel estradiol vaginal ring for relief of menopausal symptoms.* The American college of Obstetricians and Gynecologists. 102(4):823-834,2003.
63. Tait D. Shanafelt. *Pathophysiology and treatment of hot flashes.* Mayo Clinic. 77:1207-1218,2002.
64. Teppa Garran A., Terán Davila J. *Nuevos aspectos bioquímicos y moleculares de la acción de los estrógenos.* Ginecología y Obstetricia de México. 73:436-442,2005.
65. Tresguerres J.A.F. (1999) *Fisiología Humana.* Capítulos 63-67.

66. Uriza G. Et,al. *Menopausia: Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia*. Asociación Colombiana de Facultades de Medicina ISS-ASCOFAME 1-47,1997.
67. Vanecek J. *Cellular Mechanisms of Melatonin Action*. The American Physiological Society. 78(3):687-721,1998.
68. Vanecek J. *Inhibitory effect of melatonina on GnRH-induced LH release*. Reviews of Reproduction. 4:67-72,1999.
69. Vanecek J. *Melatonin inhibits gonadotropin-releasing hormone-induced elevation of intracellular Ca in neonatal rat pituitary cells*. Endocrinology 130:701-7,1992.
70. Vázquez-Benítez E., Garrido-Latorre F., et al. *Reproducibilidad de un cuestionario para el estudio del climaterio*. Salud Publica de México. 38(5):363-370,1996.
71. Voordouw BCG. *Melatonin and melatonin-progestin combinations alter pituitary-ovarian function in women and can inhibit ovulation*. J Clin Endocrinol Metab 74:108-117,1992.
72. Walter Pierpaoli. William Regelson. *“El milagro de la melatonina”*. 1996, Ediciones Urano, Barcelona España.
73. Webley GE. *Melatonin directly stimulates the secretion of progesterone by human and bovine granulose cells in vitro*. J Reprod Fertil 78:711-7,1986.
74. Witt-Enderby P. et al. *Therapeutic treatments potentially mediated by melatonina receptors: Potential clinical uses in the prevention of*

- osteoporosis, cancer and as an adjuvant therapy. Journal of Pineal Research. 41:297-305,2006.*
75. Woo M., Tai C., et al. *Direct action of melatonin in human granulosa-luteal cells. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 86(10):4789-4797,2001.*
76. Wu J.M., Zelinski M.B. et.al. *Ovarian aging and menopause: Current theories, hypotheses, and research models. Society for Experimental Biology and Medicine. 230:818-828,2005.*
77. Yaprak M. *Decreased nocturnal synthesis of melatonin in patients with coronary artery disease. Int J Cardiol 89:103-107,2003.*
78. Yie SM. *Melatonin receptors on human granulosa cell membranes. J Clin Endocrinol Metab 80:1747-9,1995.*
79. Yin W., Gore A. *Neuroendocrine control of reproductive aging: roles of GnRH neurons. Reproduction. 131:403-414,2006.*
80. Yu Q. *Melatonin inhibits apoptosis during early B-cell development in mouse bone marrow. J. Pineal Res 29:86-93,2000.*
81. Zemkova H. *Inhibitory effect of melatonin on gonadotropin-releasing hormone-induced Ca oscillations in pituitary cells of newborn rats. Neuroendocrinology 65:276-283,1997.*
82. Zollner YF, Acquadro C. *Literature review of instruments to assess health-related quality of life during and after menopause. Qual Life Res. 14:309-327,2005.*

ANEXOS

ANEXO I ESCALA DE GREENE PARA CLIMATERIO

Nombre _____ fecha _____
 Numero _____

Marque con una cruz: nada, un poco, bastante o intensamente, según la intensidad con la cuál usted siente las siguientes molestias actualmente:

Síntomas	Nada 0	Un poco 1	Bastante 2	Intensamente 3	Puntaje 0-3
1.El corazón le palpita rápida o fuertemente					
2.Tiene sentimientos de tensión o nerviosismo					
3. Tiene dificultad para dormir					
4. Se siente Excitable					
5. Tiene ataques de pánico					
6. Tiene dificultad para concentrarse					
7.Se siente cansada o carente de energía					
8. Tiene pérdida de interés en la mayoría de las cosas					
9.Tiene sentimiento de infelicidad o depresión					
10. Grita, llora					
11. Tiene mal genio o carácter					
12.Tiene sensación de vértigos (mareos) o desmayos					
13. Siente presión u opresión en la cabeza o cuerpo					
14. Siente hormigueo o se le duermen las diferentes partes del cuerpo					
15. Siente dolor de cabeza					
16.Siente dolores musculares o articulares					
17. Tiene pérdida de sensibilidad en manos o pies					
18. Tiene dificultad para respirar					
19. Tiene Bochornos					
20. Tiene Sudores nocturnos					
21. Tiene Pérdida de interés en el sexo.					
TOTAL					

Psicológico (1-11) _____ Ansiedad (1-6) _____
 Somático (12-18) _____ Depresión (7-11) _____
 Vasomotor (19-20) _____ Sexualidad (21) _____

ANEXO II

PROCESO UTILIZADO EN LA FACULTAD DE MEDICINA UABC MEXICALI, PARA REFERIR A LAS PACIENTES A LAS INSTITUCIONES DE AFILIACIÓN CORRESPONDIENTES DE SALUD:

Las pacientes de la clínica de menopausia y climaterio que necesiten interconsulta con especialista o requieran tratamientos o estudios de segundo o tercer nivel de atención, la facultad de medicina sigue un lineamiento de procedimiento enviando a las pacientes a su institución correspondiente con una nota de envío, que es la nota que en la página siguiente se utilizará en caso de ser necesario.

No. de Expediente _____

ANEXO III HOJA DE INTERCONSULTA MÉDICA Y DE REFERENCIA

Institución a la que se envía: _____

Nombre de la paciente _____

Edad _____ Dx presuntivo _____

La envía Dr. (a) _____

T.A. _____ FC _____ FR _____ Temp _____

Peso _____ Talla _____

Nota de Envío:

Evaluación del especialista:

Tratamiento:

Estudios solicitados:

Médico especialista que revisó a la paciente: _____
Nombre y Firma

Cédula del especialista: _____

ANEXO IV APROBACIÓN DEL PROYECTO



NUMERO DE CONTROL DEL AREA: 15-06-200579

ENTIDAD: HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI
SECCION: DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
AREA: INVESTIGACION
NUMERO DE OFICIO: 002234

Mexicali, B. C., 15 de junio de 2009

Asunto: Aceptación protocolo.

DRA. JULIA D. ESTRADA GUZMAN
DIRECTORA DE LA FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
UABC

AT'N: GLORIA PATRICIA BONILLA MONROY
CLINICA DE CLIMATERIO Y MENOPAUSIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI

Por este medio me permito informar a Usted que con fecha 11 de junio de 2009 recibimos la documentación en su última versión del proyecto titulado: "La melatonina como tratamiento para la sintomatología de climaterio" que será desarrollado en la clínica de Climaterio del Centro de Diagnóstico de la UABC, como parte del proyecto de maestría de la alumna: Judith Danelly Arellano Bedolla.

De acuerdo a los requisitos previamente solicitados una vez cubiertos se otorga Aprobación del proyecto previamente mencionado.

Sin otro particular

ATENTAMENTE

DR. ALEJANDRO BALLESTEROS SALAZAR
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

C.c.p.- Comité de Bioética.- Comisiones CIEB.- Edif.-
C.c.p.- Área de Investigación.- Edif.-
C.c.p.- Archivo.



HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI
RECEBIDO
JUN 15 2009
DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
ISESALUD

Av. DEL HOSPITAL SIN - CENTRO CIVICO - MEXICALI, B. C. TELS: CONSULTADOR 556-11-23 al 28. Ext.1426. FAX (686) 557-43-39 Correo: comunicacion@uabc.mx

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA
RECIBIDO
15 JUN 2009
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI, B. C.

ANEXO V CERTIFICADO ANALITICO DE PLACEBO



Productos Medix S.A. de C.V.
COMPARTIMOS EL VALOR DE LA SALUD
Departamento de Validación y Desarrollo.

México D.F. a 16 de Febrero de 2009

Dr. Juan Salvador Canales Gómez
Director Médico

Por medio de este conducto me permito entregar el siguiente producto:

PRODUCTO	LOTE	DESCRIPCIÓN	CANTIDAD
Placebo de Chronocaps 3 mg	DF09BC2	Cápsulas de gelatina dura del No 4 de cuerpo azul opaco y tapa roja opaca que contiene placebo del producto de Chronocaps 3 mg .	6.000 Cáps

Al cual se le realizó una prueba de identificación dando NEGATIVO para Melatonina, técnica HPLC.

Atentamente

Ing. Joel Casimiro Sosa
Gerente de Validación y Desarrollo

ANEXO VI CERTIFICADO ANALITICO MELATONINA



Productos Medix, S. A. de C. V.
CERTIFICADO DE ANÁLISIS

Producto: GRONOCAPS CÁPSULAS 3,0 mg
Lote: 0500129
No. Control: PH000406

Código: 340405
No. Orden: 8662
Fecha de Fabricación: 03-ABR-08
Fecha de Caducidad: ABR-2010

DETERMINACION	ESPECIFICACION	RESULTADO
Descripción	Cápsula dura del No. 4, cuerpo azul opaco y tapa roja opaco que contiene una mezcla de Microesferas color amarillo pálido de Melatonina y Microesferas neutras blancas. Tiras de perfolios extrañas.	Cumple
Peso promedio del Contenido	220 mg/ Cáp. (90,0% a 110,0%)	188.40 mg/Cáp. (84,20%)
Variación de peso del Contenido	No más de 2 de las 20 cápsulas pesadas individualmente deberán tener una diferencia mayor \pm 10% del peso promedio y ninguna de ellas tendrá una variación de \pm 20%.	Min = 2,32% Máx = 4,57%
Identificación	Positiva (HPLC)	Cumple
Libración de Melatonina	1ª Hora: 30 a 40% 7ª Hora: 85% mínima	1ª Hora: 34,42% 7ª Hora: 100,00%
Uniformidad de contenido	3,0 mg/ Cáp. (85 a 115%) ODR \leq 6,0%	3,05 mg/Cáp. (103,00%) ODR = 0,33%
Contenido de Melatonina	3,0 mg/ Cáp. (90 a 110%)	3,10 mg/Cáp. (103,33%)
Límites microbianos:		
Mesófilos aeróbicos	No más de 1000 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
Hongos y Levaduras	No más de 100 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
Microorganismos Obligatorios:		
Escherichia coli	Ausencia	Ausencia
Salmonella sp	Ausencia	Ausencia
Resistencia aeróbica	Ausencia	Ausencia
Staphylococcus aureus	Ausencia	Ausencia

No. Especificación: PP0405 Versión: 04

Dictamen: APROBADO

Fecha de dictamen: 20-ABR-08

Referencias: Control Químico: GRONOCAPS Págs. 051 - 063

Control Microbiológico: 1PH Pág. 173 Muestra: 1

REALIZÓ

GFR GARCÍA LUNALUNA
QUÍMICO ANALISTA

REALIZÓ

ERIC HERRERA BERRANC
ANALISTA MICROBIOLOGÍA

REVISÓ

LEDO CASTAÑEDA RAMOS
JEFE DE CONTROL QUÍMICO

AUTORIZÓ

KAREN ORTEGA PASARÓN
GERENTE TÉCNICO Y RESPONSABLE SANITARIO

Mexicali B.C., a 20 de Mayo de 2011.

DRA. JULIA DOLORES ESTRADA GUZMÁN:
DIRECTORA DE LA FACULTAD DE MEDICINA, UABC MEXICALI.
P R E S E N T E .

Por medio de la presente comunicamos a usted que hemos dado la autorización para la impresión del trabajo de tesis titulado “La melatonina como tratamiento para la sintomatología de climaterio”. Con el fin de solicitar la defensa oral de este trabajo que presenta la alumna de maestría: Judith Danelly Arellano Bedolla.

Agradecemos todas las facilidades brindadas para el desarrollo y conclusión de esta tesis.

ATENTAMENTE

M en C. Gloria Patricia Bonilla Monroy
Directora de Tesis

c.c.p Dra. Carmen Gorety Soria Rodríguez. Coordinadora de Posgrado e Investigación. Facultad de Medicina UABC, Mexicali.

c.c.p. Judith Danelly Arellano Bedolla. Alumna de Maestría y autora de la tesis.

c.c.p. Archivo