

Estacionalidad de la melatonina y su relación con el estado de salud mental medido con el Cuestionario General de Salud (GHQ-12)

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Alumnas: Irene Expósito Remedios, Carmen Lucía Gómez García

Tutores: María Lourdes Fernández López, Armando Luis Morera Fumero

Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría

Servicio de Psiquiatría

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC)

Curso 2020/2021

Índice

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
1. INTRODUCCIÓN	4
1.1 MELATONINA	4
1.1.1. ¿Qué es?	4
1.1.2. Variabilidad de la melatonina	4
1.1.2.1. Circadianidad	4
1.1.2.2. Estacionalidad	5
1.1.3. Aplicaciones	6
1.1.4. Melatonina y psicopatología	6
1.1.4.1. Melatonina en trastornos del sueño	6
1.1.4.2. Melatonina en Trastornos del Espectro Autista (TEA)	7
1.1.4.3. Melatonina en el Trastorno Depresivo Mayor (TDM)	7
1.2. ESCALA GHQ-12	7
1.2.1. ¿Qué es?	7
1.3. MARCADORES BIOLÓGICOS O BIOMARCADORES	8
1.3.1. Concepto	8
1.3.2. Marcadores biológicos en psiquiatría	9
1.3.3. Clasificación según el tipo de parámetro utilizado	9
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	10
3. INVESTIGACIÓN	11
3.1. Objetivos	11
3.2. Material y métodos	11
3.2.1. Tipo de estudio	11
3.2.2. Sujetos	11
3.2.3. Procedimiento	12
3.2.4. Análisis estadístico	12
4. RESULTADOS	13
5. DISCUSIÓN	16
6. CONCLUSIÓN	16
7. ¿QUÉ HEMOS APRENDIDO CON ESTE TRABAJO?	17
BIBLIOGRAFÍA	18
ANEXO 1	20

RESUMEN

Introducción: La melatonina es un neurotransmisor que se encarga de la regulación del ritmo circadiano sueño/vigilia. Su secreción varía durante el día y a lo largo del año. Esta fluctuación estacional podría relacionarse con cambios estacionales en la presentación o intensidad de determinadas manifestaciones psicopatológicas.

Objetivos del estudio: Analizar la relación entre los niveles de melatonina y las puntuaciones obtenidas con el GHQ-12 como instrumento de screening del estado de salud mental.

Metodología: Estudio descriptivo transversal. La muestra está constituida por voluntarios sanos reclutados entre el personal de la Universidad de La Laguna, el Hospital Universitario de Canarias y entre conocidos de los investigadores y participantes. Para ello se midieron niveles de melatonina en tres muestras de sangre recogidas a lo largo día (9:00 h, 12:00 h y 00:00 h) y en dos momentos del año (junio y diciembre). Se utilizó el Test ELISA para determinar los niveles de melatonina en sangre y el GHQ-12 para evaluar el estado mental, ambos en junio y en diciembre. La información obtenida fue procesada utilizando la versión 21 del SPSS.

Resultados: Hemos encontrado una correlación significativa entre los valores de la MLT12J y el GHQ-12. Dicha correlación es inversa: al aumentar la melatonina disminuye la puntuación GHQ-12 y, por tanto, mejor estado de salud mental.

Conclusión: Nuestros resultados difieren de otros estudios similares, aunque cabe destacar que se trata de un campo de la Medicina poco investigado. Por ello, es necesario realizar abordajes más amplios y con un mayor tamaño muestral para esclarecer la relación entre estas variables.

Palabras clave: melatonina, estacionalidad, GHQ-12, psicopatología.

ABSTRACT

Introduction: Melatonin is a neurotransmitter that is responsible for regulating the circadian rhythm. Its secretion varies during the day and throughout the year. This seasonal fluctuation could be related to psychopathology, as previous studies have described.

Objective: To analyze the relationship between different levels of melatonin and the results obtained with the GHQ-12 as a screening instrument for mental health status.

Material and methods: Descriptive cross-sectional study. The sample is made up of healthy volunteers recruited from La Laguna University and Hospital Universitario de Canarias staff and also acquaintances of the researchers and the participants. For that purpose, blood melatonin levels were measured in three blood samples collected along the day (9:00 a.m., 12:00 p.m. and 00:00 a.m.) and twice a year (June and December). The ELISA test was used to determine blood melatonin levels and the GHQ-12 to assess mental state, both in June and December. The information obtained was processed using the 21 version of the SPSS.

Results: We have found a significant correlation between the MLT12J and GHQ-12 values. This correlation is inverse: while melatonin increases, the GHQ-12 score decreases, which causes a better mental health state.

Conclusion: The results of our research differ from other similar studies, although this is a field of Medicine not sufficiently researched. Therefore, it becomes necessary to carry out broader approaches and with a larger sample size to clarify the relationship between these variables.

Key words: melatonin, seasonality, GHQ-12, psychopathology.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 MELATONINA

1.1.1. ¿Qué es?

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es un neurotransmisor producido principalmente por la glándula pineal y secretado a la sangre. Sus funciones son sincronizar el entorno hormonal interno con el ciclo de luz-oscuridad externo y controlar el ritmo circadiano.

Cuenta con efectos beneficiosos al ser antioxidante, antiinflamatoria, antiapoptótica, antinociceptiva, antihipertensiva y citoprotectora, además de proteger el sistema nervioso, cardiovascular y renal. Asimismo, protege el ADN nuclear y mitocondrial y regula la homeostasis ⁽¹⁾.

1.1.2. Variabilidad de la melatonina

1.1.2.1. Circadianidad

El tiempo de sueño-vigilia está regulado mediante un ritmo circadiano de alrededor de 24 horas y cuyo ajuste se consigue mediante la luz del ambiente. El ritmo endógeno de la producción de melatonina lo regula el núcleo supraquiasmático y lo inhibe la exposición a la luz brillante. La secreción de melatonina empieza a incrementarse con la luz tenue (Dim Light Melatonin Onset, DLMO), generalmente entre las 19:30 h y las 21:30 h en los adultos y entre las 19:00 h y las 21:00 h en niños de 6 a 12 años ⁽²⁾. El pico máximo se obtiene entre las 00:00 h y las 03:00 h, coincidiendo con la temperatura corporal más baja y sin estar vinculado con una fase del sueño concreta. Desde entonces comienza a disminuir lentamente (Dim Light Melatonin Offset, DLMOff), teniendo una ínfima concentración sanguínea diurna ^(3,4).

Algunos parámetros del ritmo circadiano son el tiempo de vigilia (tiempo circadiano 0), el DLMO (momento en el que se consideraba el inicio de la secreción nocturna de melatonina, alcanzando 10 pg/ml en sangre) y el DLMOff (cuando los umbrales de melatonina son inferiores a 10 pg/ml) ^(2,4). En la actualidad es posible detectar valores más bajos tanto en sangre como en saliva ($\leq 0,5$ pg/mL), por lo que la definición del DLMO ha sufrido variaciones. Este DLMO se puede establecer individualmente, caracterizando el ritmo circadiano de cada persona. Los

niveles de melatonina en saliva representan aproximadamente el 30-40% del total medido en la sangre. Por ello, el DLMO salival se puede determinar cómo el momento en el que se encuentran 3 o 4 pg/mL ⁽²⁾. La concentración máxima de melatonina nocturna fluctúa entre 100 y 200 pg/mL ⁽³⁾.

Los niveles de melatonina varían con el paso de los años. En el ser humano comienza a producirse a partir de los 3 o 4 meses de edad, aumentando progresivamente y alcanzando su máximo valor a los 8-10 años. En la adolescencia disminuye su secreción repentinamente. Después de los 40-45 años decrece lentamente y, por último, en los mayores de 70 años no alcanza el 10% de la de los preadolescentes ⁽³⁾.

Como se ha mencionado anteriormente, la luz es el regulador principal de la secreción de melatonina. Su efecto depende de la hora del día en la que se exponga la persona, así como de la intensidad, duración y de la longitud de onda. El espectro de la luz es importante, ya que las células ganglionares de la retina contienen melanopsina, un fotorreceptor sensible a la luz azul que es imprescindible para una adecuada función del ritmo circadiano. Mientras exista una exposición a luz artificial sobre las 00:00-04:00 h tiene lugar el cese total de la secreción de melatonina. Exponerse a la luz en la mañana origina un adelanto de fase, por lo que el pico máximo tendrá lugar por anticipado. Por el contrario, si es por la tarde, se demora. Esta curva de respuesta de fase al efecto de la luz podría emplearse en el tratamiento de desajustes del ritmo circadiano ⁽³⁾.

1.1.2.2. Estacionalidad

La asociación entre los cambios estacionales y la salud-enfermedad se conoce desde hace siglos, observando una prevalencia de síntomas variados e incluye tasas de mortalidad, suicidio y concepción. Además, se ha descrito el trastorno afectivo estacional (TAE), que se caracteriza por recaídas depresivas en otoño e invierno con posterior mejora del estado de ánimo en verano ⁽⁵⁾.

La melatonina se utiliza como marcador biológico de los ritmos circadianos y circanales al contar con niveles más altos en invierno y más bajos en verano. La secreción de melatonina está influenciada por la variación de la luz durante el día (ritmo circadiano) y a lo largo del año (ritmo anual). Algunos estudios muestran que existe una variación en los niveles de psicopatología a lo largo del año, siendo mayor en invierno que en verano según la puntuación de la escala GHQ-28,

donde los niveles altos apoyan la hipótesis de la existencia de un síndrome de baja melatonina vinculado a algunas formas de depresión ⁽⁵⁾. Sin embargo, otros estudios encuentran diferencias mínimas, solamente aplicables a sujetos neuróticos ⁽⁶⁾.

1.1.3. Aplicaciones

En cuanto a sus aplicaciones, se emplea de forma exógena principalmente en el tratamiento de los trastornos primarios del sueño, puesto que disminuye la latencia de inicio del sueño, aumenta el tiempo total de sueño y mejora la calidad general del mismo. Su acción es discreta pero no parece disiparse con el uso continuo. Aunque su beneficio absoluto en comparación con el placebo es menor que otros fármacos empleados en el insomnio, tiene un papel importante en el tratamiento, ya que, en comparación con los otros agentes, tiene un perfil de efectos secundarios relativamente benigno, poco potencial de dependencia, no se asocia con la adicción y no produce resaca ⁽⁷⁾.

La melatonina también ha mostrado ser útil en la suspensión o la reducción de benzodiazepinas e hipnóticos en pacientes afectados de insomnio primario ⁽⁸⁾.

1.1.4. Melatonina y psicopatología

1.1.4.1. Melatonina en trastornos del sueño

Como ya hemos mencionado anteriormente, la melatonina reduce la latencia del inicio del sueño, aumenta su tiempo total y mejora la calidad general del mismo en comparación con el placebo. La reducción de latencia del sueño con la toma de melatonina es de aproximadamente 7 minutos, mientras que con las benzodiazepinas es de 10-19,6 minutos y con otros medicamentos para dormir es de 12,8-17 minutos. Los beneficios de la melatonina en comparación con el placebo son menores que los de los medicamentos disponibles. Sin embargo, su uso debe considerarse en la práctica clínica debido a su perfil benigno con respecto a los efectos secundarios, su bajo costo y su buen perfil de tolerancia ⁽⁷⁾.

1.1.4.2. Melatonina en Trastornos del Espectro Autista (TEA)

Se realizó un metanálisis con pacientes con trastorno autista, síndrome de Asperger, síndrome de Rett y trastornos generalizados del desarrollo en el que se midieron los metabolitos de la melatonina. Las personas con TEA suelen presentar niveles de melatonina o derivados por debajo de la media de la población. Además, existe un ritmo circadiano de melatonina anormal con correlación entre sus niveles y los comportamientos autistas. En un pequeño porcentaje de niños con TEA se informaron anomalías genéticas que podrían asociarse a una menor producción de melatonina o a una alteración de la función de su receptor. Asimismo, otros estudios observaron un mejor comportamiento diurno con el uso de melatonina exógena, lo que podría estar relacionado con una melatonina de metabolismo más lento. Gracias al tratamiento con melatonina se apreciaron mejoras en la duración del sueño, la latencia del inicio del mismo y despertares nocturnos.

Por tanto, la administración de melatonina en el TEA se asocia con la mejora de los parámetros del sueño, un mejor comportamiento diurno y efectos secundarios mínimos ⁽⁹⁾.

1.1.4.3. Melatonina en el Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

Algunos estudios han encontrado que en el TDM existe una mayor secreción de melatonina diurna (06:00-18:00 h) que a su vez se relaciona con un nivel mayor de síntomas depresivos. No obstante, es necesario realizar más estudios con menos limitaciones que los elaborados hasta ahora (tamaños de muestra adecuados, muestras representativas, control de factores de confusión...) ⁽¹⁰⁾.

1.2. ESCALA GHQ-12

1.2.1. ¿Qué es?

El Cuestionario General de Salud (General Health Questionnaire -GHQ-) es un instrumento autoadministrado que fue desarrollado con la intención de medir los niveles de salud en la década de los 70 del siglo pasado, y del cual se han diseñado y validado diferentes versiones. El cuestionario identifica la severidad de síntomas psiquiátricos menores, por lo que mide el estado de salud mental ⁽¹¹⁾.

En la versión original, el Cuestionario General de Salud (GHQ), creado por Goldberg y William en 1978, tenía 60 ítems (GHQ-60), que se redujeron a 30 (GHQ-30), 28 (GHQ-28) y finalmente a 12 ítems (GHQ-12) ⁽¹²⁾. Este cuestionario se ha traducido a más de 11 idiomas, siendo uno de los instrumentos de cribado validado más empleados en todo el mundo, además de estar recomendado para utilizarse en encuestas de salud ⁽¹³⁾.

El Cuestionario General de Salud de 12 ítems (GHQ-12), por su brevedad, es un instrumento que tiene como objetivo detectar individuos con un posible trastorno psiquiátrico diagnosticable en contextos como la atención primaria o en la población general ⁽¹³⁾ y puede aplicarse en individuos de diferentes edades ⁽¹⁴⁾.

El GHQ-12 está formado por 12 ítems, cada uno evalúa la gravedad de un síntoma mental en las últimas semanas, siendo 6 de ellos sentencias positivas y 6 sentencias negativas, que se agrupan en dos factores aislados. Los ítems son contestados a través de una escala tipo Likert de cuatro puntos (0-1-2-3), que puede ser transformada en una puntuación dicotómica (0-0-1-1), llamada puntuación GHQ ⁽¹³⁾. El resultado se utiliza para generar una puntuación total que va de 0 a 36. Los ítems positivos se puntúan de 0 (siempre) a 3 (nunca) y los negativos de 3 (siempre) a 0 (nunca). Los resultados altos indican peor salud ⁽¹²⁾.

Hay estudios que exploran la existencia de diferentes dimensiones teóricas del GHQ-12. Algunos describen la existencia de dos factores: depresión/ansiedad y disfunción social y otros de tres: estrategias de afrontamiento, autoestima y estrés ⁽¹³⁾.

Por tanto, el GHQ-12 puede emplearse eficazmente para evaluar el bienestar psicológico y detectar psicopatología psiquiátrica no psicótica. El GHQ-12 tiene mayores ventajas como una escala multidimensional que evalúa varios aspectos del malestar psicológico que como una medida de screening único ⁽¹²⁾. (Consultar *anexo*).

1.3. MARCADORES BIOLÓGICOS O BIOMARCADORES

1.3.1. Concepto

Un biomarcador es una característica que es medible y evaluable objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, de procesos patológicos o de respuesta farmacológica a una intervención terapéutica ⁽¹⁵⁾.

1.3.2. Marcadores biológicos en psiquiatría ⁽¹⁶⁾

Los biomarcadores de las enfermedades psiquiátricas son aquellos parámetros que relacionan la psicopatología con la fisiopatología cerebral de un determinado trastorno.

Existen dos tipos de posibles biomarcadores:

- Marcador de rasgo o permanente: la alteración o cambio en el parámetro no se modifica con la evolución favorable de la enfermedad, por lo que se deduce que existía previamente al inicio del proceso morboso. El individuo que los presente sería más susceptible a padecer una enfermedad determinada.
- Marcadores de estado: parámetros que están alterados únicamente cuando la enfermedad permanece activa, normalizándose al cesar la manifestación clínica.

1.3.3. Clasificación según el tipo de parámetro utilizado

1. Determinaciones bioquímicas:

- Neurotransmisores, precursores y metabolitos.

También pueden ser determinaciones bioquímicas de enzimas o estudios con receptores. En la actualidad, el estudio de este tipo de sustancias no puede considerarse como examen de rutina debido al alto coste y poca especificidad de los mismos, con resultados poco concluyentes.

- Pruebas neuroendocrinas.

Consiste en la regulación suprahipofisaria de los neurotransmisores que se creen implicados en el origen de los trastornos de la afectividad. En esta línea se ha investigado especialmente el papel del cortisol y su resistencia al frenado con dexametasona, así como el aplanamiento en el ritmo circadiano de esta hormona en ciertos subtipos de cuadros depresivos. Sin embargo, hay que tomar con prudencia los resultados, puesto que se ha observado que diversos factores pueden intervenir en el test de supresión con dexametasona (TSD). También se investiga la respuesta del tiroides ante la secreción de TRH y su relación con el pronóstico de los trastornos afectivos.

- Pruebas farmacológicas.

Se estudia la respuesta clínica a la administración de fármacos o sustancias como marcador diagnóstico o como marcador pronóstico de determinados trastornos.

2. Exploraciones neurofisiológicas:

- Polisomnografía: se valora su utilidad en el estudio de trastornos del sueño y en algunos subtipos de trastorno afectivo.

- Electroencefalograma computarizado (EEGC): estudio sistemático de la respuesta bioeléctrica cerebral a determinadas sustancias psicotropas que podría pronosticar la respuesta del paciente a determinados tratamientos.

- Neuroimagen: estudio in vivo de las características estructurales y funcionales del sistema nervioso central. Para examinar la estructura se emplea la tomografía computerizada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN). Por otro lado, para analizar la función están indicadas la tomografía por emisión de positrones (PET) y el estudio del flujo sanguíneo cerebral. Sus resultados son poco concluyentes, pero sí que son interesantes los hallazgos en pacientes afectos de esquizofrenia.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En la actualidad los diagnósticos en Psiquiatría siguen siendo de carácter descriptivo, por lo que es de gran interés encontrar parámetros que relacionen variables biológicas y salud mental.

Los estudios anteriormente descritos ^(7,9,10) muestran que puede existir relación entre diferentes trastornos psiquiátricos y los niveles de melatonina.

Dado que son varias las patologías que han mostrado esta relación, y estas patologías son bastante diferentes unas de otras, consideramos de especial interés determinar la relación de la

melatonina con aspectos básicos, comunes a los diferentes trastornos psiquiátricos, a través de estudiar su relación con la psicopatología. En caso de detectar relación entre los niveles de melatonina y algún o algunos síntomas psiquiátricos, se avanzaría en la posibilidad de que algunos parámetros biológicos puedan funcionar como marcadores en Psiquiatría.

Hasta donde sabemos, son pocos y poco concluyentes los estudios realizados sobre esta cuestión, por lo que hemos desarrollado la investigación que se presenta a continuación.

3. INVESTIGACIÓN

3.1. Objetivos

Estudiar si existe relación entre la variable biológica “niveles de melatonina”, medida en tres momentos específicos del día, y en dos momentos determinados del año, y psicopatología, medida utilizando la escala GHQ-12.

3.2. Material y métodos

3.2.1. Tipo de estudio

Estudio no epidemiológico, descriptivo y transversal.

3.2.2. Sujetos

La muestra está constituida por sujetos sanos voluntarios reclutados entre el personal de la Universidad de La Laguna, del Hospital Universitario de Canarias y entre conocidos de los investigadores y participantes. En un principio la muestra era de 101 personas, de las cuales cumplieron con los criterios de inclusión 83 (muestra de junio). En diciembre acudieron 55 personas.

3.2.3. Procedimiento

Al siguiente día de cumplimentar la escala, a todos los sujetos seleccionados se les realizó una analítica general que incluía hemograma, perfil bioquímico y orina completa para descartar patología orgánica.

El estudio se realizó un fin de semana del mes de junio y otro fin de semana del mes de diciembre. Los sujetos elegidos acudieron en ayunas a la Facultad de Medicina a las 08:00 h. y permanecieron una hora en una camilla en posición supina antes de realizarse la extracción. A las 9:00 h se realizó la primera extracción y posteriormente tomaron el desayuno. Las siguientes extracciones se realizaron a las 12:00 h y las 00:00 h. Al igual que en el primer análisis, los sujetos tuvieron que permanecer acostados una hora antes, evitando así el efecto postural sobre los niveles de MLT. La extracción nocturna tuvo lugar en una habitación iluminada con lámparas de 4 luxes de intensidad. Para prevenir la contaminación lumínica a todos los sujetos se les cubrieron los ojos con un antifaz negro a las 23:00 h. Para esta última extracción se utilizó una linterna de luz roja de 20 luxes de intensidad que apuntaba directamente al antebrazo del sujeto.

Tras cada extracción, la sangre se colocó en tubos de vacutainer sin anticoagulante. Se permitió la formación de un trombo a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se centrifugó la sangre a 3.000 rpm durante 10 minutos. Posteriormente las muestras de suero se aliquotaron en tubos de Eppendorf y se congelaron a -35° C hasta ser analizadas.

La MLT se midió mediante un análisis de ELISA, utilizando kits comerciales comprados a Immuno Biological Laboratories (IBL, Hamburgo, Alemania), cuyo límite de detección fue de 0.3 pg/ml.

Los coeficientes de variación intraanálisis e interanálisis fueron del 8.5% y del 11%, respectivamente. El analista desconocía si las muestras se correspondían con las extracciones de las 09:00, 12:00 o 00:00 horas o si pertenecían al verano o invierno.

3.2.4. Análisis estadístico

La información obtenida fue procesada utilizando la versión 21 del SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). Para describir las variables cuantitativas se utilizaron medias y desviaciones estándar, y para comparar las variables cuantitativas entre casos y controles se utilizó la prueba T-Student.

4. RESULTADOS

La muestra total de voluntarios está compuesta por 51 mujeres y 49 varones. La edad media es de 39 años (tablas 1 y 2).

En las tablas 3 y 4 se muestran los niveles de melatonina medidos tanto en junio como en diciembre, en las tres extracciones correspondientes al verano y al invierno (9:00 h, 12:00 h y 00:00 h). Como se puede observar, la media de los niveles de diciembre es mayor que en junio a las 12:00 h y a las 00:00 h, sin embargo, a las 9:00 h es mayor en junio.

En la tabla 5 se presenta la puntuación mínima, máxima y media del GHQ-12 en junio y en diciembre, siendo en diciembre discretamente más elevada la puntuación.

En las tablas 6 y 7 se exponen las correlaciones de los niveles de melatonina con la puntuación obtenida en el GHQ-12 en junio y en diciembre, respectivamente, teniendo en cuenta además la edad como covariable. Como se puede observar, la única correlación significativa ($<0,05$) encontrada fue la del MLT12J con un valor de 0,026. Es decir, existe una correlación inversa entre la melatonina y la escala GHQ-12 pues cuando aumenta la melatonina disminuye la puntuación GHQ-12 y, por tanto, mejor estado de salud mental.

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
EDAD	18	59	39,81	9,822

Tabla 1

	Frecuencia	Porcentaje
MUJER	51	51
VARÓN	49	49

Tabla 2

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
MLT-9J	83	0,07	29,57	7,6142	5,49861
MLT-12J	83	0,41	11,30	3,3822	1,96962
MLT-24J	83	2,10	98,35	35,7769	23,53550

Tabla 3

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
MLT-9D	55	2,25	12,50	6,1116	2,36018
MLT-12D	55	1,48	8,10	3,8861	1,25389
MLT-24D	55	6,160	99,100	40,84800	25,936920

Tabla 4

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
GHQ TOT JUN	83	0	12,00	1,8041	2,33023
GHQ TOT DIC	83	0	11,00	1,8462	2,65889

Tabla 5

Variables de control			MLT-9J	MLT-12J	MLT-24J	GHQ TOT JUN
EDAD	MLT-9J	Correlación	1,000	0,659	0,349	-0,143
		Significación (bilateral)	.	<0,001	0,001	0,191
	MLT-12J	Correlación	0,659	1,000	0,446	-0,242
		Significación (bilateral)	<0,001	.	<0,001	0,026
	MLT-24J	Correlación	0,349	0,446	1,000	-0,025
		Significación (bilateral)	0,001	<0,001	.	0,823
	GHQ TOT JUN	Correlación	-0,143	-0,242	-0,025	1,000
		Significación (bilateral)	0,191	0,026	0,823	.

Tabla 6

Variables de control			MLT-9 D	MLT-12D	MLT-24 D	GHQ TOT DIC
EDAD	MLT-9D	Correlación	1,000	0,655	0,197	-0,003
		Significación (bilateral)	.	<0,001	0,142	0,984
	MLT-12D	Correlación	0,655	1,000	0,270	0,019
		Significación (bilateral)	<0,001	.	0,042	0,891
	MLT-24D	Correlación	0,197	0,270	1,000	-0,037
		Significación (bilateral)	0,142	0,042	.	0,786
	GHQ TOT DIC	Correlación	-0,003	0,019	-0,037	1,000
		Significación (bilateral)	0,984	0,891	0,786	.

Tabla 7

5. DISCUSIÓN

No hemos encontrado muchos estudios como este que comparen los niveles de melatonina con el estado de salud mental. En el trabajo publicado por Morera y Abreu en el 2006 ⁽⁵⁾ también se relacionó la estacionalidad con la psicopatología, pero de diferente manera. En dicho estudio se empleó la escala GHQ-28 para valorar el estado de salud mental, mientras que en el nuestro hemos empleado la escala GHQ-12. Por otro lado, las muestras de melatonina se tomaron a las 22:00 h, 23:00 h, 24:00 h, 01:00 h, 02:00 h y 12:00 h en agosto y en diciembre, mientras que en nuestro estudio se tomaron a las 9:00 h, 12:00 h y 24:00 h en junio y en diciembre.

En el estudio de Morera y Abreu el valor medio de la melatonina fue significativamente mayor en invierno que en verano en todas las muestras tomadas, mientras que en el nuestro solo a las 12:00 h y 24:00 h. Asimismo, la puntuación total del GHQ-28 también fue significativamente más alta en invierno, pudiendo demostrar la variación en los niveles de psicopatología a lo largo del año mientras que en nuestro estudio no hay gran variabilidad en la media de las medidas recogidas. Por otra parte, en su estudio la mayoría de coeficientes de correlación fueron negativos, siendo significativos en verano para las puntuaciones somática, ansiedad y total, y en invierno para la puntuación de depresión. Sin embargo, en nuestro estudio solo hemos encontrado una correlación significativa (MLT12J).

6. CONCLUSIÓN

Dada la carencia de investigación en este ámbito de la Medicina y teniendo en cuenta las diferencias entre los resultados obtenidos en ambos estudios, que pueden ser objeto de discusión, es necesario realizar nuevos abordajes más amplios y con mayor tamaño muestral que permitan esclarecer la relación entre estas variables.

7. ¿QUÉ HEMOS APRENDIDO CON ESTE TRABAJO?

- La estructura a la hora de realizar un trabajo científico y los pasos que debemos seguir para ello. Hemos aprendido a familiarizarnos con la metodología de la investigación.
- La selección de una bibliografía que provenga de fuentes fiables. Además, escoger de entre todos los artículos leídos los que nos aportan la información necesaria para nuestro trabajo y aprender a discriminar el resto.
- El manejo de datos estadísticos en el programa SPSS-21. Hemos aprendido a elaborar tablas según nuestras necesidades a la hora de analizar su contenido.
- La importancia del trabajo en equipo, sin duda algo imprescindible de cara a nuestra futura vida laboral.
- Cómo redactar un trabajo de investigación. Y, sobre todo, la importancia de un orden adecuado a la hora de añadir las referencias bibliográficas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Posadzki PP, Bajpai R, Kyaw BM, Roberts NJ, Brzezinski A, Christopoulos GI, Divakar U, Bajpai S, Soljak M, Dunleavy G, Jarbrink K, Nang EEK, Soh CK, Car J. Melatonin and health: an umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action. *BMC Med*. 2018 Feb 5;16(1):18.
2. van Geijlswijk IM, Korzilius HP, Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep*. 2010 Dec;33(12):1605-14.
3. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O; en representación del Grupo de estudio de insomnio de la Sociedad Española de Sueño (SES). Melatonin in sleep disorders. *Neurologia*. 2018 Nov 19;S0213-4853(18)30200-7. English, Spanish.
4. Lewy AJ, Cutler NL, Sack RL. The endogenous melatonin profile as a marker for circadian phase position. *J Biol Rhythms*. 1999 Jun;14(3):227-36.
5. Morera AL, Abreu P. Seasonality of psychopathology and circannual melatonin rhythm. *J Pineal Res*. 2006 Oct;41(3):279-83.
6. Winthorst WH, Bos EH, Roest AM, de Jonge P. Seasonality of mood and affect in a large general population sample. *PLoS One*. 2020 Sep 14;15(9):e0239033.
7. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One*. 2013 May 17;8(5):e63773.
8. Morera-Fumero AL, Fernandez-Lopez L, Abreu-Gonzalez P. Melatonin and melatonin agonists as treatments for benzodiazepines and hypnotics withdrawal in patients with primary insomnia. A systematic review. *Drug Alcohol Depend*. 2020 Jul 1; 212:107994.
9. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2011 Sep;53(9):783-792.
10. Caumo W, Hidalgo MP, Souza A, Torres ILS, Antunes LC. Melatonin is a biomarker of circadian dysregulation and is correlated with major depression and fibromyalgia symptom severity. *J Pain Res*. 2019 Jan 31; 12:545-556.
11. Goldberg DP, Hillier VF. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med*. 1979 Feb; 9(1):139-45.
12. Sánchez-López Mdel P, Dresch V. The 12-Item General Health Questionnaire (GHQ-12): reliability, external validity and factor structure in the Spanish population. *Psicothema*. 2008 Nov;20(4):839-43.
13. Rocha, Kátia B., Pérez, Katherine, Rodríguez-Sanz, Maica, Borrell, Carme y Obiols, Jordi E. Propiedades psicométricas y valores normativos del General Health Questionnaire

(GHQ-12) en población general española. *International Journal of Clinical and Health Psychology*. 2011;11(1):125-139.

14. Silva SA, Silva SU, Ronca DB, Gonçalves VSS, Dutra ES, Carvalho KMB. Common mental disorders prevalence in adolescents: A systematic review and meta-analyses. *PLoS One*. 2020 Apr 23;15(4):e0232007.

15. Meana JJ, Mollinedo-Gajate I. Biomarkers in Psychiatry: Between myth and clinical reality. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2017 Oct-Dec;10(4):183-184. English, Spanish.

16. Vázquez-Barquero JL. *Psiquiatría en Atención Primaria*. Aula Médica, 2º ed. 2007.

ANEXO 1

CUESTIONARIO DE SALUD GENERAL DE GOLDBERG (GHQ-12)

1. ¿Recientemente, ha sido capaz de concentrarse en lo que hace? (*)	7. ¿En el último tiempo, ha podido disfrutar de la vida diaria? (*)
0. Mejor que antes 0. Igual que antes 1. Menos que antes 1. Mucho menos que antes	0. Más que antes 0. Igual que antes 1. Menos que antes 1. Mucho menos que antes
2. ¿Recientemente ha perdido mucho sueño por preocupaciones? (**)	8. ¿Recientemente, se ha sentido capaz de enfrentar adecuadamente los problemas? (*)
0. No, nunca 0. Menos que antes 1. Algo más que antes 1. Más que antes	0. Más que antes 0. Igual que antes 1. Menos que antes 1. Mucho menos que antes
3. ¿Últimamente, se ha sentido usted una persona útil en la vida? (*)	9. ¿Recientemente, se ha sentido triste o deprimido? (**)
0. Más que antes 0. Igual que antes 1. Menos que antes 1. Mucho menos que antes	0. No, nunca 0. Menos que antes 1. Algo más que antes 1. Mucho más que antes
4. ¿Recientemente, se siente capaz de tomar decisiones? (*)	10. ¿Recientemente, ha estado perdiendo confianza en sí mismo? (**)
0. Más que antes 0. Igual que antes 1. Menos que antes 1. Mucho menos que antes	0. No, nunca 0. Menos que antes 1. Algo más que antes 1. Mucho más que antes
5. ¿En el último tiempo, se ha sentido constantemente cansado y bajo tensión? (**)	11. ¿En el último tiempo, ha pensado que usted no vale para nada? (**)
0. No, nunca 0. Menos que antes 1. Algo más que antes 1. Mucho más que antes	0. No nunca 0. Menos que antes 1. Algo más que antes 1. Mucho más que antes
6. ¿En el último tiempo, ha sentido que no puede solucionar sus dificultades? (**)	12. ¿En el último tiempo, se ha sentido feliz, considerando todas las cosas? (*)
0. No, nunca 0. Menos que antes 1. Algo más que antes 1. Mucho más que antes	0. Más que antes 0. Igual que antes 1. Menos que antes 1. Mucho menos que antes

(*) Bienestar psicológico

(**) Malestar psicológico