

Pubertad y melatonina

J. Murcia García, A. Muñoz Hoyos, A. Molina Carballo, J.M. Fernández García, E. Narbona López y J. Uberos Fernández

Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada. España.

Antecedentes

La melatonina, principal producto hormonal de la glándula pineal tiene una producción nocturna máxima. Aun cuando no todos los investigadores están de acuerdo, numerosos datos sugieren que los niveles elevados prepuberales mantienen el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal en reposo, ejerciéndose de este modo un efecto inhibitor del desarrollo puberal. Como consecuencia, el descenso de los valores séricos de melatonina con la edad activa la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y de esta forma el eje reproductor, y en consecuencia se produce el comienzo de la pubertad.

Objetivo

Estudiar el patrón de excreción urinaria de melatonina en niños de distintas edades, las características de su eliminación rítmica y analizar si la pubertad se asocia a una disminución significativa de su producción.

Material y métodos

Se estudiaron 32 niños (17 varones y 15 mujeres), realizándose determinaciones urinarias (mediante radioinmunoanálisis [RIA]) de melatonina en orina diurna (recogida entre las 9:00 y 21:00 h) y nocturna (recogida entre las 21:00 y 9:00 h del día siguiente) y determinaciones sanguíneas de hormona luteinizante (LH), foliculoestimulante (FSH), testosterona, estradiol y sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS). Se estudia el patrón circadiano y la secreción de melatonina en los distintos estadios de Tanner de desarrollo puberal (análisis de varianza [ANOVA]).

Resultados

No hay diferencias significativas entre la secreción diurna y nocturna de melatonina entre varones ($1,38 \pm 0,52$ pg/ml melatonina diurna y $6,92 \pm 2,06$ pg/ml melatonina nocturna) y mujeres ($1,15 \pm 0,43$ pg/ml melatonina diurna y $11,41 \pm 4,32$ pg/ml melatonina nocturna). Hay diferencias altamente significativas ($p < 0,001$) entre las tasas diurnas y nocturnas de secreción de melatonina en ambos sexos. Hay diferencias altamente significativas ($p < 0,001$) en la secreción diurna, nocturna y total entre los distintos estadios de Tanner de desarrollo puberal, encontrándose en las comparaciones entre grupos que entre los estadios I

y II, tanto en varones como en mujeres se observa un significativo descenso de estas tasas de secreción. Hay una significativa disminución de la secreción de melatonina con la edad en ambos sexos (relación lineal), con mayor descenso nocturno. No hay relación entre la secreción de melatonina y la de estradiol, testosterona, LH, FSH y DHEAS.

Conclusiones

La secreción de melatonina sigue un patrón circadiano, con mayor secreción nocturna, siendo la amplitud de este ritmo significativamente superior en niñas, por mayor secreción nocturna. Se observa un descenso significativo de la secreción entre los estadios I y II de desarrollo puberal, con descenso mantenido posterior en los siguientes estadios.

Palabras clave:

Melatonina. Pubertad. Ritmo circadiano.

PUBERTY AND MELATONIN

Background

Melatonin is the main hormone secreted by the pineal gland and secretion is maximal at night. Although researchers disagree, numerous data suggest that elevated melatonin levels during the prepubertal age maintain the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in quiescence, thus exerting an inhibitory effect on pubertal development. The decrease in serum melatonin with advancing age activates hypothalamic pulsatile secretion of gonadotropin-releasing hormone and consequently the reproductive axis, which results in the onset of puberty.

Objective

To evaluate urinary melatonin levels in children of different ages and the characteristics of its rhythmic excretion and to determine whether puberty is associated with a significant reduction in urinary melatonin levels.

Material and methods

Thirty-two children were studied (17 boys and 15 girls). Concentrations of 24-h urinary melatonin were quantified by radioimmunoassay in daytime samples (collected

Correspondencia: Dr. A. Muñoz Hoyos.
Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario San Cecilio.
Avda. Doctor Oloriz, s/n. 00000 Granada. España.
Correo electrónico: amunozh@goliat.ugr.es

Recibido en septiembre de 2001.

Aceptado para su publicación en febrero de 2002.

between 9.00 and 21.00) and nighttime samples (collected between 21.00 and 9.00 on the following day). Blood levels of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol, testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) were calculated. Circadian rhythms and melatonin secretion in the various Tanner stages were assessed (ANOVA).

Results

No significant differences were found between day- and nighttime secretion of melatonin among boys (daytime melatonin: 1.38 ± 0.52 pg/ml; nighttime melatonin: 6.92 ± 2.06 pg/ml) and girls (daytime melatonin: 1.15 ± 0.43 pg/ml; nighttime melatonin: 11.41 ± 4.32 pg/ml). Highly significant differences were found ($p < 0.001$) between the day and night rates of melatonin secretion in both genders. Highly significant differences ($p < 0.001$) were also found in day-, nighttime and total secretion among the different Tanner stages. Comparison among groups revealed a significant decrease in secretion rates in stages I and II in both boys and girls. Melatonin significantly decreased with age in both sexes (lineal relationship). This decrease was greater at night. No relationship was found between the secretion of melatonin and estradiol, testosterone, LH, FSH and DHEAS.

Conclusions

Melatonin secretion follows a circadian pattern, with greater secretion at night. The change in this rhythm was significantly greater in girls, due to greater nighttime secretion. Secretion significantly decreases in Tanner stages I and II with subsequent decreases in the later stages.

Key words:

Melatonin. Puberty. Circadian rhythm.

INTRODUCCIÓN

La glándula pineal es una formación de estructura foliolar y morfología próxima a una piña, elipse o tronco de

cono, situada en el cerebro, en su centro, descansando sobre la cara posterior del diencéfalo^{1,2}.

Se le han atribuido diversas funciones, con numerosas interpretaciones en los últimos tiempos y que ha atraído por su atractivo a anatomistas, fisiólogos, endocrinólogos, filósofos, clínicos y, por supuesto, pediatras. La melatonina es su principal producto hormonal, y se produce a partir del triptófano (aminoácido esencial que debe administrarse con la dieta)³⁻⁵. Se trata de una molécula de aproximadamente 2.000 millones de años, presente en todos los animales y plantas estudiados, y en todos con la misma estructura molecular. Esta situación sucede raramente en la naturaleza y, cuando ocurre, significa que se trata de una molécula necesaria para la vida⁵.

Es el pinealocito la célula secretora de melatonina. Forma parte del sistema APUD (*amine and precursor uptake and decarboxylation*) y es capaz de captar, hidroxilar y descarboxilar el aminoácido esencial triptófano, hasta producir serotonina, y metilar ésta hasta melatonina.

Como se refleja en la figura 1, en la retina comienza la vía nerviosa que determina el ritmo pineal de producción hormonal. Los axones de las células retinianas penetran en el nervio óptico y cruzan a través del tracto retinohipotalámico al núcleo supraquiasmático, luego al ganglio cervical superior, y de ahí a la glándula pineal. Este sistema neuronal es activado por la oscuridad y suprimido por la luz. La activación de los receptores adrenérgicos α_1 y β_1 en la glándula pineal aumenta las concentraciones de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) y calcio y activa una N-acetiltransferasa, iniciándose la síntesis y liberación de melatonina⁶.

La producción de melatonina sigue un ritmo circadiano de producción^{7,8} con un pico nocturno de máxima secreción. El factor más importante que regula la síntesis de

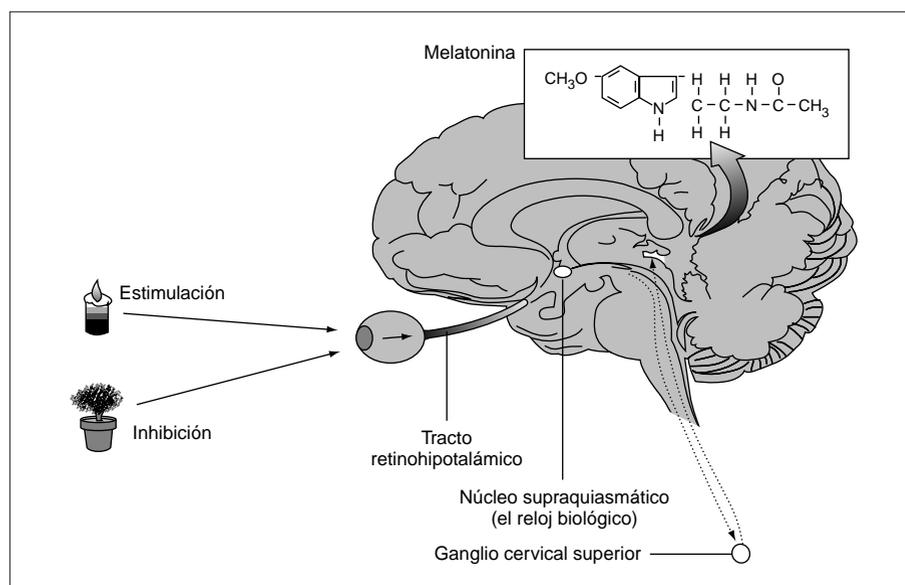


Figura 1. Vías nerviosas de síntesis de melatonina⁶.

indoles³³ por la glándula pineal es el ciclo luz-oscuridad al que están expuestos los animales¹⁰⁻¹⁴.

Se ha comunicado la utilidad terapéutica de la melatonina como neuroprotector, inductor del sueño y para controlar la sintomatología del *jet lag*¹⁴ en los viajes transoceánicos.

Además, se ha referido que la melatonina tiene en general un efecto frenador sobre distintas secreciones hormonales, conociéndose su papel en el desarrollo gonadal o su implicación como marcador de maduración ósea y en la secreción de hormona de crecimiento. Su papel mejor conocido y aceptado es el descrito hace ya más de 30 años por Reiter sobre la función y el desarrollo gonadal.

Se ha propuesto en el ser humano que la melatonina es la hormona que a elevadas concentraciones mantiene inhibido el generador hipotalámico de pulsos de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y que su brusco descenso en el período prepuberal junto con su posterior descenso mantenido facilitaría la aparición de la pubertad, argumento esencial para el desarrollo del trabajo que se presenta¹⁵.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se seleccionaron 32 niños sanos (17 varones y 15 mujeres) de la consulta de pediatría general del Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada. Los objetivos del estudio fueron los siguientes:

1. Estudiar los patrones de excreción urinaria de melatonina en niños sanos de distintas edades, así como las características de su eliminación rítmica.
2. Analizar si, como se ha venido aceptando en la bibliografía, la pubertad se relaciona con una disminución significativa de la producción de melatonina.
3. Establecer posibles diferencias en los aspectos estudiados entre varones y mujeres.

A todos los niños, tras haber realizado una historia clínica y exploración física (con valoración del estadio de Tanner de desarrollo puberal), se les realizó determinación urinaria de melatonina (mediante radioinmunoanálisis [RIA] de la orina diurna (recogida entre las 9:00 y las 21:00 h) y nocturna (recogida entre las 21:00 y las 9:00 h del día siguiente). Asimismo se realizaron determinaciones sanguíneas de hormona luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH), testosterona, estradiol y sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS). Con posterioridad se realizó un estudio comparativo de la determinación urinaria de melatonina diurna y nocturna en el grupo total de 32 niños y en los subgrupos formados en función del sexo, con el propósito de determinar las posibles modificaciones en el patrón circadiano. Se realizaron comparaciones de la determinación urinaria circadiana de melatonina en el grupo total y dentro de cada subgrupo para

TABLA 1. Secreción de melatonina según el sexo

Melatonina (pg/ml)	Varones	Mujeres
Orina diurna	1,38 ± 0,52	1,15 ± 0,43
Orina nocturna	6,92 ± 2,06	11,41 ± 4,32

TABLA 2. Tasas diurnas y nocturnas de secreción de melatonina

Melatonina (pg/ml)	Intervalo de confianza	Comparación de medias
Orina diurna	1,27 ± 0,34	t = -3,672* p < 0,001
Orina nocturna	9,03 ± 2,29	t = -3,672* p < 0,001

*Test de la t de Student.

los distintos estadios de desarrollo puberal, lo cual permitió conocer la variación de la secreción de melatonina a lo largo del desarrollo puberal.

RESULTADOS

No se encontraron diferencias significativas para la secreción de melatonina (diurna, nocturna y total) entre varones y mujeres, aunque la amplitud de la variación circadiana día-noche es significativamente superior en mujeres (tabla 1).

Se aprecian diferencias altamente significativas (p < 0,001) entre las tasas diurnas y nocturnas de secreción urinaria de melatonina (tabla 2).

Respecto al estadio de Tanner de desarrollo puberal, en ambos sexos se observaron diferencias altamente significativas (p < 0,001) en la secreción urinaria de melatonina diurna, nocturna y total entre los distintos estadios de desarrollo sexual. En las comparaciones intragrupos se encuentra que estas diferencias se deben sólo a la diferente secreción de melatonina en el estadio I respecto a los demás estadios, de forma que las secreciones diurna, nocturna y total son significativamente superiores en el estadio I de Tanner de desarrollo genital en varones y del desarrollo mamario en mujeres (figs. 2 y 3). Respecto al patrón de secreción de melatonina en función de la edad, se ha encontrado una significativa disminución en la producción de melatonina con la edad en ambos sexos (relación lineal), disminución más llamativa en la secreción nocturna (tabla 3). Por otro lado, no existió relación entre la secreción de melatonina y la de estradiol, testosterona, LH y FSH y DHEAS.

DISCUSIÓN

La glándula pineal es un transductor neuroendocrino, que transforma la información lumínica que llega de la retina al núcleo supraquiasmático del hipotálamo en me-

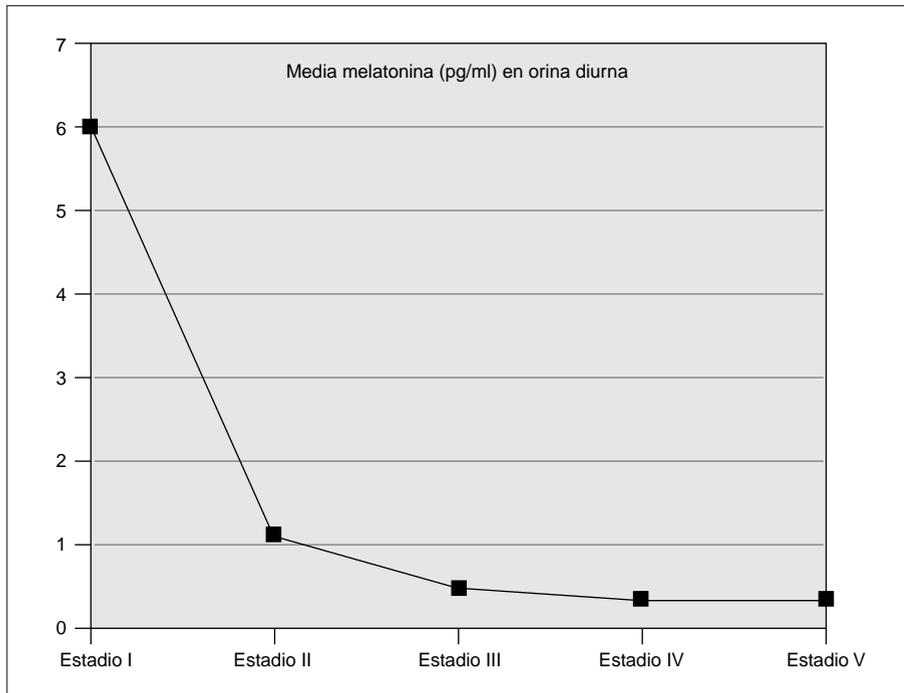


Figura 2. Secreción media de melatonina en orina diurna según el estadio de Tanner de desarrollo genital en varón y mario en mujeres.

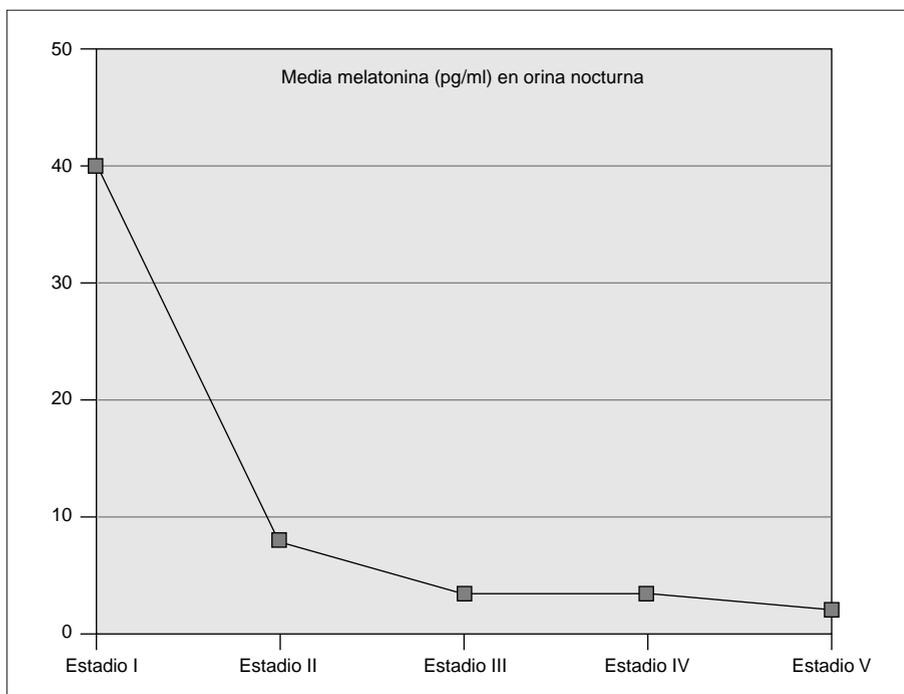


Figura 3. Secreción media de melatonina en orina nocturna según el estadio de Tanner de desarrollo genital en varón y mamario en mujeres.

latonina⁶. Por lo tanto, la síntesis y liberación de melatonina son estimuladas por la oscuridad e inhibidas por la luz. Con el comienzo de la oscuridad, la actividad de la enzima N-acetiltransferasa (que regula la síntesis de melatonina) se incrementa, iniciándose la síntesis y liberación de melatonina, que alcanza su pico hacia la mitad de la noche (2:00-4:00 h de la madrugada), descendiendo posteriormente durante la segunda mitad de la

noche. La máxima secreción nocturna se relacionaría con la información acerca de la duración del período oscuro, dato crucial en los animales de reproducción estacional. Sin embargo, el ser humano no posee esta característica, y la relación de la glándula pineal con el crecimiento y maduración corporal está por demostrar.

Los resultados del presente trabajo son similares a los ya encontrados anteriormente por otros ya publicados

por nuestro grupo^{4,23,32}. Es importante recordar que la producción circadiana tiene un componente individual que obligaría a conocer el patrón en ese individuo concreto antes de definir algún trastorno cronopatológico.

Actualmente se acepta de forma unánime que la máxima secreción de melatonina se produce durante la infancia, con un pico máximo en el segundo año de vida, iniciándose a partir de este momento un descenso, tanto por descenso de los valores absolutos como por aplanamiento de su ritmo circadiano²³⁻²⁶. Este hecho lleva a plantear que la glándula pineal desempeña su función primordial durante la edad pediátrica y que su estudio en estos grupos de edad puede ayudar a conocer mejor el papel de la glándula en la especie humana. Nuestros resultados han corroborado estos hechos.

Como ya se ha comentado, el descenso brusco de la concentración sérica de melatonina varios años antes del inicio puberal, coincidiendo con la adrenarquia junto con su descenso mantenido posterior, facilitaría la aparición de la pubertad. El descenso prepuberal de melatonina, a pesar de coincidir con la adrenarquia²⁷ no se ha podido relacionar con los estadios de ésta ni con las concentraciones plasmáticas de DHEAS²⁹.

En este trabajo es evidente la relación que existe entre melatonina y desarrollo puberal, tanto en niños como en niñas.

No se han encontrado sin embargo correlaciones entre la producción de melatonina y hormonas sexuales.

El papel de la melatonina como inhibidor prepuberal del generador de pulsos de la GnRH se ha podido comprobar en dos circunstancias:

1. El tratamiento farmacológico con una dosis oral de 75 mg de melatonina, suficiente para lograr una elevada concentración a lo largo de toda la noche, es eficaz para suprimir los pulsos de la GnRH.

2. Se han encontrado en algunas situaciones patológicas (como en el hipogonadismo hipogonadotrópico asociado a infertilidad), elevadas concentraciones de melatonina en un paciente que además presentaba una glándula pineal hiperplásica. En este caso, se consiguió el desarrollo puberal y la fertilidad cuando descendieron las concentraciones circulantes de melatonina.

La hipótesis genérica del presente trabajo es que tanto el inicio como el desarrollo puberal en seres humanos son una respuesta de maduración funcional global que obedece a una relación entre distintas funciones corporales, las cuales desencadenan modificaciones en los órganos de secreción interna y éstos, a su vez, a efectos en órganos periféricos.

La secreción media de melatonina (en la totalidad de las muestras estudiadas) sigue un patrón circadiano similar al encontrado ya por nuestro grupo de investigación en otros trabajos anteriores^{2-4,23,31}. Al considerar el sexo

TABLA 3. Correlación entre edad y secreción de melatonina diurna y nocturna

Correlaciones	r	R	Significación
Edad-melatonina diurna			
Varones	-0,601	0,361	p < 0,011
Mujeres	-0,670	0,449	p < 0,006
Edad-melatonina nocturna			
Varones	-0,803	0,644	p < 0,001
Mujeres	-0,746	0,556	p < 0,001

r: coeficiente de correlación; R: coeficiente de determinación.

se encontró que en niñas la amplitud de este patrón de secreción circadiano era significativamente superior, debido a una mayor secreción nocturna.

Hemos observado respecto a la relación entre desarrollo puberal y secreción de melatonina que hay diferencias muy importantes en la secreción entre los distintos estadios de Tanner con un descenso importante entre los estadios I y II de desarrollo puberal, con un descenso mantenido en estadios posteriores. Datos similares han sido aportados por otros investigadores, aunque con resultados a veces contradictorios^{28,31}. Está por demostrar cuál es el mecanismo por el que la melatonina provoca esta serie de acontecimientos, lo que deja un importante y extenso campo abierto a futuras investigaciones.

En definitiva, y considerando estas aportaciones, y numerosos trabajos en relación con la melatonina³²⁻³⁸ creemos que la relación entre melatonina y eje gonadal es evidente, pero también lo es que hay aspectos oscuros en esta relación, y es difícil obtener conclusiones definitivas y de aplicación práctica para la clínica, pero probablemente y considerando la importante información que aparece en la bibliografía es fácil que estos conceptos queden aclarados en un futuro muy próximo, y será necesario realizar estudios más amplios al respecto para: *a)* lograr un mejor conocimiento de los mecanismos íntimos que condicionan el inicio de la pubertad y su posterior desarrollo, y *b)* iniciar un ensayo clínico en pacientes con patología puberal y/o afectiva con administración de dosis terapéuticas de melatonina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reiter RJ. The mammalian pineal gland: Structure and function. *Am J Anat* 1981;162:287-313.
2. Martínez F. Glándula pineal: estructura y función. Valencia: Gregori, 1987.
3. Muñoz Hoyos A, Fernández García JM, Acuña Castroviejo, editors. Aspectos morfofuncionales y fisiopatológicos de la glándula pineal: Consideraciones de interés pediátrico. Madrid: Nuevas Creaciones Médicas, 1994.
4. Narbona E. Contribución al estudio del metabolismo del triptófano en el período neonatal [tesis]. Granada, 1980.

5. Reiter RJ. The pineal and its indole products. Basic aspects and clinical applications. En: Cohen MP, Foa PP, editors. The brain as an endocrine organ. Endocrinology and metabolism. Vol. 3. New York: Springer-Verlag, 1989; p. 96-149.
6. Brzezinski A. Melatonin in human. N Engl J Med 1997;336:186-95.
7. Klein DC. Circadian rhythms in the pineal gland. En: Krieger DT, editor. Endocrine Rhythms. New York: Raven Press, 1979; p. 203.
8. Arendt J. Melatonin and the pineal gland. En: Arendt J, Minors DS, Waterhouse JM, editors. Biological rhythms in clinical practice. London: Butterworth, 1989; p. 184-206.
9. Waldhauser F, Vierhapper H, Pirich K. Abnormal circadian melatonin secretion in night-shift workers. N Engl J Med 1986;315:1614.
10. Bueno Sánchez M. Los biorritmos en pediatría. Rev Esp Pediatr 1984;40:1-10.
11. Lynch HJ, Wurtman RJ, Moskowitz MA, Archer MC, Ho MH. Daily rhythm in human urinary melatonina. Science 1975;187:169-71.
12. Attanasio A, Rager K, Gupta D. Ontogeny of circadian rhythmicity for melatonin, serotonin, and N-acetylserotonin in humans. J Pineal Res 1986;3:251-6.
13. Attanasio A, Borrelli P, Gupta D. Circadian rhythms in serum melatonin from infancy to adolescence. J Clin Endocrinol Metab 1985;61:388-90.
14. Arendt J, Aldhouse M, Marks V. Alleviation of jet lag by melatonina: Preliminary results of controlled double blind trial. BMJ 1986;315:1170.
15. Murcia J. Relación entre la producción pineal de melatonina, el desarrollo puberal y el estado nutricional en el niño [tesis]. Granada, 2001.
16. Molina A. Glándula pineal y trastornos convulsivos en la infancia: interrelaciones neuroendocrinas en función del ciclo circadiano [tesis]. Universidad de Granada, 1989.
17. Kanner L. Autistic disturbances of affective contac. Nerv Child 1943;2:217.
18. Ferrari E, Fraschini F, Brambilla F. Hormonal circadian rhythms in eating disorders. Biol Psychiatry 1990;27:1007-20.
19. Argente J. Fundamentos biológicos de la pubertad. An Esp Pediatr 1990;32:379-88.
20. Tresgueres JAF. Crecimiento y desarrollo durante la pubertad. Rev Clin Esp 1993;192:137-46.
21. Tanner JM. Growth and adolescence, 2ª ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1962.
22. Grumbach MM, Kaplan SL. The neuroendocrinology of human puberty: An ontogenic perspective. En: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML, editors. Control of the Onset of Puberty. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990; p. 1-68.
23. Molina Carballo A, Muñoz Hoyos A, Uberos Fernández J, Acuña Castroviejo D, Molina Font JA. Funcionalismo pineal (tasas de melatonina) en niños sanos de diferentes edades. Actualidad e interés del estudio de la glándula pineal en Pediatría. An Esp Pediatr 1996;45:33-44.
24. Sack RL, Lewy AJ, Erb DL, Vollmer WM, Singer CM. Human melatonin production decreases with age. J Pineal Res 1986;3:379-88.
25. Attanasio A, Rager K, Gupta D. Ontogeny of circadian rhythmicity for melatonin, serotonin, and N-acetylserotonin in humans. J Pineal Res 1986;3:251-6.
26. Gupta D. The pineal gland in relation to growth and development in children. J Neural Transm 1986;(Suppl 21):217-32.
27. Sizonenko PC, Aubert ML. Neuroendocrine changes characteristic of sexual maturation. J Neural Transm 1986;(Suppl 21):159-82.
28. Cavallo A. Melatonin secretion during adrenarche in normal puberty and pubertal disorders. J Pineal Res 1992;12:71-8.
29. Cavallo A, Richards GE, Smith ER. Relation between nocturnal profile and hormonal markers of puberty in humans. Horm Res 1992;37:185-9.
30. Reiter RJ. The pineal and its hormones in the control of reproductions in mammals. Endocrine Rev 1980;1:109-31.
31. Silman R. Melatonin and the human gonadotrophin-releasing hormone pulse generator. J Endocrinol 1991;128:7-11.
32. Molina-Carballo A, Muñoz-Hoyos A, Martín-García JA, Ruiz-Cosano CJ, Rodríguez-Cabezas T, Acuña-Castroviejo D. Analysis of combined melatonin and 5-methoxytryptophol variations in boys and girls at different ages [resumen]. Eur J Clin Invest 1995;25:A13.
33. Muñoz Hoyos A, Huber EA, Escames G, Molina Carballo A, Macías M, Valenzuela Ruiz A, et al. Effect of propranolol plus exercise on melatonin and GH levels in children with growth delay. J Pineal Res 2001. En prensa.
34. Muñoz Hoyos A, Fernández García JM, Molina Carballo A, Macías M, Escames G, Ruiz Cosano C, et al. Effect of clonidine on plasma ACTH, cortisol and melatonin children. J Pineal Res 2000;29:48-53.
35. Trillo Belizon C, Lavin Castejon I, Arroyo Jimenez I, Santos Perez JL, Molina Carballo A, Muñoz Hoyos A, et al. Screening for *Helicobacter pylori* infection in recurrent abdominal pain in childhood: Comparison of diagnostic test and therapies. Invest Clin 2000;3:15-20.
36. Martínez Morales S, Bonillo Perales A, Muñoz Hoyos A, Puertas Prieto A, Uberos Fernández J, Molina Carballo A, et al. The influence of maternal erythrocyte deformability on fetal growth, gestational age and birthweight. J Perinat Med 1999;27:166-72.
37. Moreno Madrid F, Muñoz Hoyos A, Sánchez Forte M, Molina Carballo A, Macías M, Escames Rosa G, et al. Valoración de un test de función pineal con l-triptófano en niños. Invest Clin 1999;2:297-303.
38. Muñoz Hoyos A, Uberos Fernández J, Valenzuela Ruiz A, Narbona López E, Agustín-Morales MC, Blanca Jover E, et al. Poliglobulia neonatal: Un estudio longitudinal analítico de sus repercusiones neurológicas. Invest Clin 1999;2:109-14.