



Trabajo Fin de Grado

MELATONINA, UN ALIADO FRENTE AL ESTRÉS OXIDATIVO EN EL DEPORTISTA. UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

*MELATONIN, AN ALLY AGAINST OXIDATIVE STRESS IN ATHLETES. A
BIBLIOGRAPHIC REVIEW*

AUTORA DEL TRABAJO:

Lucía Aparicio Herrando

TUTOR DEL TRABAJO:

Marcos César Reyes Gonzáles

Área de Fisiología

FECHA DE PRESENTACIÓN:

Junio de 2024

RESUMEN

La globalización de la recomendación de ejercicio es cada vez más frecuente por sus indiscutibles beneficios para la salud. A raíz de ello han ido surgiendo variedades y especialidades dentro del ejercicio físico, lo que ha desembocado en el estudio de las múltiples adaptaciones fisiológicas que ocurren en el organismo.

Una de estas adaptaciones fisiológicas es la producción de radicales libres, debido a la mayor demanda de oxígeno durante la práctica deportiva. Estas especies en cantidades controladas contribuyen a mejorar las respuestas adaptativas, así como la regulación génica. Pero el aumento descontrolado de sus concentraciones genera daños oxidativos sobre diferentes estructuras y tejidos, el llamado estrés oxidativo, con consecuencias perjudiciales como alteraciones celulares, lesiones en músculo esquelético, enfermedades cardiovasculares, disminución del rendimiento físico, entre otros. El sistema de defensa antioxidante del organismo intenta contrarrestar estos ataques; pero a veces es insuficiente en el ejercicio intenso.

Surgiendo la idea de la suplementación de antioxidantes, como las vitaminas C y E, entre otras, así como la melatonina. El objetivo del presente Trabajo fue determinar la influencia de la suplementación de melatonina sobre el rendimiento deportivo, ya que entre sus funciones fisiológicas se encuentran la regulación de los ritmos circadianos, actividad antiinflamatoria y capacidad antioxidante, al combatir la producción de radicales libres; convirtiéndose en una potencial alternativa para disminuir el estrés oxidativo, evitar las lesiones y mejorar el rendimiento deportivo.

Se ha podido concluir que la melatonina puede ser una ayuda interesante por sus indiscutibles efectos beneficiosos en la fisiología del deportista, sin embargo, son necesarios más ensayos que compartan criterios que permitan comparar y validar los resultados, consolidando su utilidad.

ABSTRACT

The globalisation of the recommendation of exercise becoming more and more frequent due to its indisputable health benefits. As a result, varieties and specialities have emerged within physical exercise, which has led to the study of the multiple physiological adaptations that occur in the organism.

One of these physiological adaptations is the production of free radicals, due to the increased oxygen demand during sport. These species in controlled quantities contribute to enhanced adaptative responses as well as gene regulation. But the uncontrolled increase of their concentrations generates oxidative damage to different structures and tissues, the so-called oxidative stress, with harmful consequences such as cellular alterations, skeletal muscle injuries, cardiovascular diseases, decreased physical performance, among others. The body's antioxidant defence system tries to counteract these attacks, but sometimes it is insufficient during intense exercise.

This led to the idea of supplementing with antioxidants, such as vitamins C and E, among others, as well as melatonin. The aim of this study was to determine the influence of melatonin supplementation on sports performance, since its physiological functions include regulation of circadian rhythms, anti-inflammatory activity and antioxidant capacity by combating the production of free radicals, making it a potential alternative for reducing oxidative stress, preventing injuries and improving sports performance.

It has been possible to conclude that melatonin may be an interesting aid due to its indisputable beneficial effects on the physiology of the athlete; however, more trials are needed to share the results of this study.

ÍNDICE

1. JUSTIFICACIÓN.....	1
2. OBJETIVOS.....	1
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	1
2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	1
3. INTRODUCCIÓN.....	2
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
5. RESULTADOS.....	7
5.1. Actividad deportiva en la salud y adaptaciones del organismo.....	7
5.1.1. Estrés oxidativo producido por el ejercicio.....	7
5.1.2. Adaptaciones fisiológicas al estrés oxidativo producido por el ejercicio.....	11
5.2. Melatonina como antioxidante.....	13
5.2.1. Antioxidantes.....	13
5.2.2. Melatonina: generalidades	15
5.2.3. Funciones de la melatonina.....	18
5.2.4. Usos y aplicaciones de la melatonina.....	24
5.2.5. Fuentes alimentarias de la melatonina.....	25
5.2.6. Contraindicaciones y efectos adversos.....	27
5.3. Melatonina en la actividad deportiva.....	28
5.3.1. Efectos del ejercicio físico sobre la melatonina	29
5.3.2. Suplementación de melatonina y rendimiento deportivo.....	30
6. DISCUSIÓN.....	34
7. CONCLUSIONES.....	38
8. BIBLIOGRAFÍA	39

LISTADO DE ABREVIATURAS

- ADN (ácido desoxirribonucleico)
- Ca^{+2} (ión Calcio)
- CAT (catalasa)
- FDA (administración de alimentos y medicamentos, siglas en inglés)
- GSSG (glutación disulfuro oxidado)
- GSH (glutación reducido)
- GPx (glutación peroxidasa)
- GRd (glutación reductasa)
- H_2O_2 (peróxido de hidrógeno)
- HSP (proteínas de choque térmico, “Heat Shock Proteins”)
- IgA (inmunoglobulina A)
- mg/ml (miligramos por mililitro)
- MT1, MT2, MT3 (receptor de melatonina tipo 1, tipo 2, tipo 3)
- NO (óxido nítrico)
- NSQ (núcleo supraquiasmático)
- ng/ml (nanogramos por mililitro)
- NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato)
- NF- κ B (factor nuclear kappa B)
- O_2^- (superóxido)
- O_2 (oxígeno)
- OH^- (radical hidroxilo)
- ONOO^- (peroxinitrito)
- OMS (Organización Mundial de la Salud)
- pg/ml (picogramos por mililitro)
- ROO^- (peroxilo)
- RL (radicales libres)
- ROS/ERO (especies reactivas del oxígeno)
- RNS (especies reactivas del nitrógeno)
- SOD (superóxido dismutasa)
- VO_2 (volumen de oxígeno consumido)

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Índice de Figuras

<u>Figura 1.</u> Localizaciones celulares de mayor producción de superóxido y óxido nítrico en el músculo esquelético	3
<u>Figura 2.</u> Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica.....	6
<u>Figura 3.</u> Relación entre la magnitud de ejercicio físico y los efectos producidos en el organismo.....	8
<u>Figura 4.</u> Biosíntesis y transformación de la melatonina a partir de triptófano.....	16
<u>Figura 5.</u> Principales acciones de la melatonina.....	20
<u>Figura 6.</u> Mecanismos de acción antioxidante de la melatonina.....	21
<u>Figura 7.</u> Función protectora de la melatonina en la mitocondria	24

Índice de Tablas

<u>Tabla 1.</u> Aplicaciones de la melatonina sobre los diferentes sistemas del organismo.....	25
<u>Tabla 2.</u> Contenido de melatonina en diferentes grupos de alimentos	26

1. JUSTIFICACIÓN

La motivación sobre esta revisión recae principalmente sobre mi interés en el ejercicio físico y las adaptaciones que experimenta el cuerpo humano. El ejercicio y sus implicaciones me motivan a explorar y comprender sus múltiples facetas, buscando así acercarme a lo desconocido. En este contexto, surge la relevancia del estrés oxidativo, un tema que, a pesar de su influencia crucial en la salud, no he podido explorar en profundidad hasta ahora. Esto ha sido un incentivo en la motivación en el estudio.

Con frecuencia los deportistas tanto profesionales como aficionados recurren a suplementos alimenticios para mejorar su rendimiento físico, o prevenir lesiones. Sin embargo, es esencial no perder de vista que la prevención de enfermedades también es un aspecto esencial de la salud. A través de esta reflexión, he podido evidenciar que existen diversas estrategias más allá de la simple nutrición para hacer frente al estrés oxidativo y sus implicaciones negativas.

Entre los suplementos antioxidantes más empleados en el ámbito deportivo se encuentran la vitamina C y E. Sin embargo, este estudio me llevó a explorar un compuesto menos conocido: la melatonina. Si bien comúnmente se asocia con la regulación del sueño, la melatonina es una hormona multifacética con propiedades antioxidantes poco conocidas para muchos. Esta faceta inexplorada de la melatonina suscitó mi interés y me impulsó a indagar en su relación con mi principal área de estudio, el ejercicio físico. A medida que iba profundizando en esta relación, he ido comprobando la diversidad de información disponible, viendo que podría ser un campo de investigación fascinante; y de esta manera poder actualizar la información científica sobre el tema, e ir encontrando nuevos focos de interés.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Actualizar la información científica publicada relacionada con los efectos de la melatonina sobre el estrés oxidativo tras suplementarla en deportistas.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir los cambios fisiológicos y las adaptaciones producidas en el organismo a consecuencia de la práctica deportiva.
- Conocer los mecanismos y actividades de la melatonina, relacionados con la práctica deportiva.
- Determinar los diferentes usos y aplicaciones de la melatonina en el organismo.
- Describir los beneficios de la suplementación de melatonina en el deporte.
- Conocer las condiciones óptimas de administración de melatonina que potencien sus efectos.

3. INTRODUCCIÓN

El ejercicio físico, recomendado por la OMS, es un componente crucial para promover la salud integral, según su definición de bienestar físico, mental y social. Se ha demostrado que la actividad física conlleva una serie de beneficios significativos, como la mejora de la función pulmonar, regulación de los ritmos circadianos, reducción del riesgo cardiovascular y de la resistencia a la insulina, así como la mejora del perfil lipídico [1]. También, se han asociado efectos positivos sobre la salud mental, incluida la mejora de la autoestima y reducción del estrés, además de mejorías en el estado de ánimo y menor riesgo de depresión y ansiedad [2, 3]. En las personas mayores es esencial una práctica diaria de actividad física, sobre todo para el mantenimiento de la densidad ósea, y prevención de la osteoporosis y sarcopenia, así como para mejorar la calidad de vida [2, 4].

La contracción muscular durante el ejercicio es un gran tema en estudio, el ejercicio físico induce a la expresión o supresión de genes que regulan el metabolismo y la función mitocondrial, esto ocurre a través de la expresión de diversos receptores, que permite modular el uso de nutrientes como sustrato energético durante el ejercicio [5, 6]; o la producción de nuevas mitocondrias, controlando la replicación y expresión del genoma mitocondrial [7]. Se sabe que el ejercicio promueve la neovascularización del músculo esquelético, por ello, en la enfermedad arterial periférica es frecuente la recomendación de actividad física en el tratamiento [5].

Entre las adaptaciones cardíacas del “corazón de atleta”, como muchos lo llaman, considerado un corazón fuerte y entrenado, se encuentran: el aumento del diámetro de los ventrículos, del volumen diastólico, de la masa cardíaca y mayor gasto cardíaco en reposo [8, 9]. El ejercicio favorece la hipertrofia cardíaca, previniendo su lesión, así como el infarto de miocardio. Contribuye en la inhibición de la apoptosis, regula el metabolismo energético y la utilización del calcio [5]. Sin embargo, se debe tener cuidado con el sobre entrenamiento, ya que a largo plazo pueden promover el desarrollo de arritmias cardíacas [9]. Apareciendo así los debates sobre qué cantidad de ejercicio diario es saludable o perjudicial para la salud.

Las adaptaciones hormonales son también muy estudiadas, ya que con el ejercicio también se producen cambios sobre la síntesis de ciertas hormonas. Por ejemplo, los trabajos de fuerza parecen producir un aumento en la concentración de testosterona, en cambio los de resistencia generan un incremento en el cortisol, relacionado con la fatiga y un peor descanso [10].

La producción de radicales libres es una adaptación fisiológica muy frecuente. En cantidades controladas, estas especies desempeñan funciones reguladoras en el organismo, mejorando los sistemas de señalización celular y los de expresión génica. En cambio, su acumulación provoca el estrés oxidativo y es cuando hay más perjuicios que beneficios, sobre todo porque pueden dañar tejidos y estructuras celulares (proteínas, lípidos y ADN) generando lesiones, además de promover el

desarrollo de enfermedades como diabetes, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, entre otras. Es difícil determinar de qué forma o dónde se generan estas especies, pero se propone que, durante el ejercicio, el músculo esquelético sería el lugar de mayor producción [11]. La dificultad de su estudio recae en el difícil acceso a la mayoría de tejidos del organismo, y aunque se suponga que es el músculo esquelético el mayor productor de radicales libres, también es lógico pensar que pueden colaborar otros tejidos en su producción, como corazón, pulmones, etc. [12].

Durante la práctica deportiva, la generación de superóxido (un tipo de radical libre) es muy alta en el músculo esquelético, y como se señala en la figura 1 [12], éste se va acumulando en localizaciones celulares como mitocondria y retículo sarcoplásmico. Se propone que la mitocondria sería uno de los lugares de mayor producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) durante la actividad, por su consumo de oxígeno [12]. Otras fuentes de producción son las no musculares (células inmunitarias, tejido adiposo y sistema vascular), capaces de modificar el estado redox en el músculo cuando se ha ocasionado el daño tisular [13]. Sumado a esta producción de radicales libres, está la mayor demanda de energía, que acaba con la producción de ácido láctico, cuya acumulación favorece la fatiga y la reducción de fuerza muscular [14].

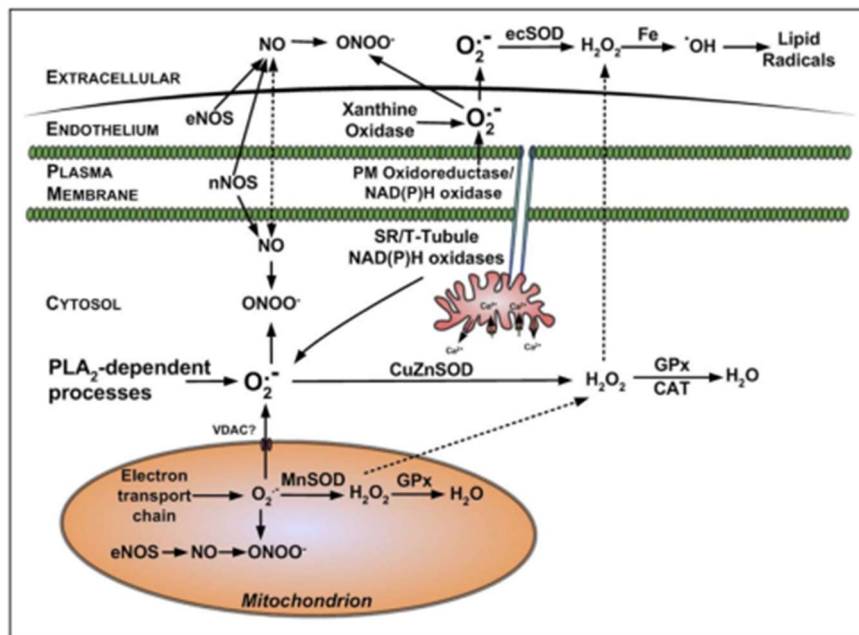


Figura 1: Localizaciones celulares de mayor producción de superóxido y óxido nítrico en el músculo esquelético.

Los antioxidantes son una medida para contrarrestar el daño oxidativo causado por los radicales libres, manteniendo el equilibrio redox celular. Las fibras musculares tienen su propio sistema de defensa antioxidante tanto enzimático como no enzimático, con acciones antioxidantes y mecanismos de acción muy diversos [12].

En esta revisión bibliográfica el interés se centra en lo que aporte la dieta o los suplementos para combatir este daño oxidativo. Son muy comunes los suplementos de antioxidantes como la vitamina E y C, entre otros, pero un suplemento cuyo uso como antioxidante no está muy extendido es la melatonina. Esta hormona es producida por la glándula pineal, y mayormente secretada por la noche, contribuye a mantener el sistema inmunitario y regula los ritmos circadianos. Se sintetiza a partir del aminoácido triptófano, y se puede encontrar de manera natural en los alimentos, sobre todo de origen vegetal o de forma suplementada [15]. También se ha encontrado melatonina en otros tejidos del organismo como mucosa intestinal, retina, cerebro y en los fluidos corporales como saliva y bilis. Se ha comparado la melatonina con la vitamina D, por sus funciones antioxidantes y antiinflamatorias [16, 17].

El uso de melatonina está ampliamente difundido como cronobiótico para ayudar a conciliar el sueño y mejorar su calidad. Sin embargo, son muchas las actividades en las que participa esta hormona, entre ellas la regulación de las secreciones hormonales, también se le atribuyen funciones neuroendocrinas, inmunomoduladoras, reguladoras de la homeostasis corporal, entre otras [15, 18]. Se destaca, su poder reductor de la presión arterial [19] y su papel en la regulación del gasto energético y de la masa corporal [20]. Pero, el foco de esta revisión recae en su poder antioxidante, y su capacidad de combatir el estrés oxidativo producido por el ejercicio físico, y determinar si existe una mejoría en el rendimiento deportivo con su intervención.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

En esta revisión se emplearon para la búsqueda bibliográfica fuentes como: PubMed, Dialnet, Elsevier, SciELO, Google Académico, Zeguan (Repositorio Institucional de Documentos de la Universidad de Zaragoza) y DigiBug.

En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda general para explorar el enfoque de los diferentes estudios y ensayos clínicos disponibles. El propósito fue obtener una comprensión de las diferentes perspectivas que se podían abordar con la temática de la revisión, lo que permitió orientar el trabajo. Para que la búsqueda fuese lo más eficiente y concreta posible, estos fueron algunos de los descriptores empleados para ello:

- La primera búsqueda se realizó en español, con descriptores como: “melatonina”, “suplementación de melatonina”, “ejercicio físico”, “estrés oxidativo”, “radical libre”, “antioxidante”, “músculo esquelético”.

Dado que la gran mayoría de los artículos que parecían ser más adecuados para la revisión estaban escritos en inglés, se amplió la búsqueda al ámbito anglosajón. Se emplearon descriptores como “melatonin”, “sport and exercise”, “oxidative stress”, “muscle damage”, “free radical”, “melatonin supplementation”, entre otros; para asegurar la inclusión de la literatura más relevante en este ámbito de estudio.

Entre las fuentes empleadas se encuentran: artículos de revistas científicas, libros o capítulos de ellos, ensayos clínicos y diversos artículos científicos, publicados en el ámbito médico o de la salud.

Para la inclusión o exclusión de las fuentes bibliográficas se establecieron los siguientes criterios, y en la figura 2 se representa el proceso de selección de los artículos a partir de ellos:

- Criterios de inclusión:
 - Artículos, revistas, o ensayos clínicos con suficiente evidencia científica.
 - Artículos de los últimos 10-15 años, relacionados con el tema central de la revisión.
 - Objetivos, metodología y resultados coherentes con la temática.
 - Idioma de los artículos: español, inglés o portugués.
 - Revistas del ámbito biomédico.
- Criterios de exclusión:
 - Artículos, revistas o ensayos que carecen de evidencia científica.
 - Trabajos y ensayos poco consistentes y no acordes con los criterios de búsqueda.
 - Idiomas diferentes a los de los criterios de inclusión.

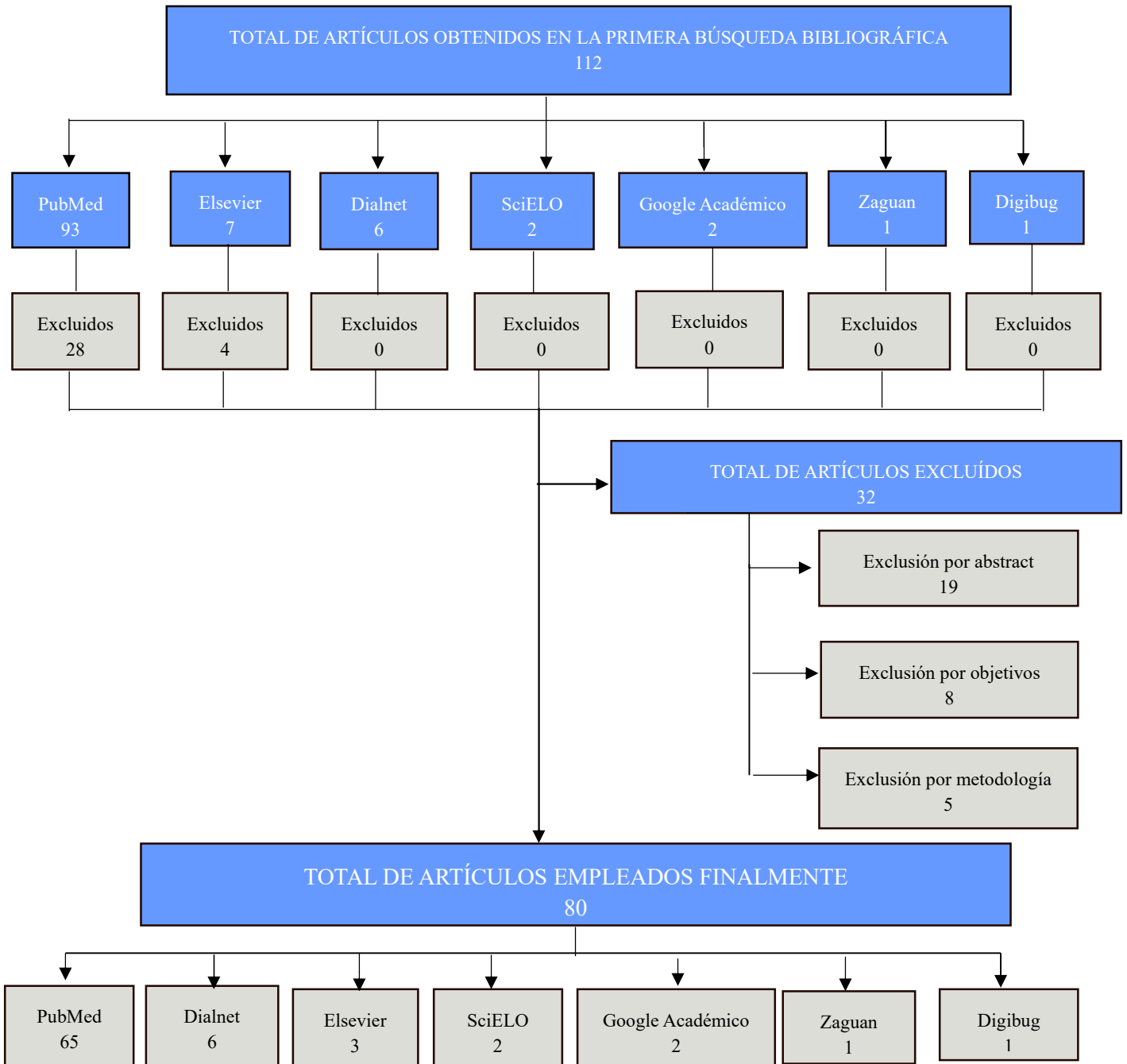


Figura 2: Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica.

5. RESULTADOS

5.1. ACTIVIDAD DEPORTIVA EN LA SALUD Y ADAPTACIONES DEL ORGANISMO

El ejercicio físico regular es esencial para la salud, y para algunos se ha convertido en una profesión. La actividad física habitual conlleva adaptaciones positivas como regulación del metabolismo energético, menor resistencia a la insulina y favorece un correcto estado inmunitario. Además, previene el desarrollo de enfermedades, como la obesidad o sobrepeso, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, son muchos los deportistas que ven afectado su rendimiento ante intensidades altas de la práctica deportiva [21, 22].

5.1.1 ESTRÉS OXIDATIVO PRODUCIDO POR EL EJERCICIO FÍSICO

Son muchas las adaptaciones beneficiosas que sufre el organismo gracias al ejercicio físico. Sin embargo, la que más interesa en esta revisión es la producción de radicales libres, éstos se generan mediante un proceso fisiológico continuo, cuya producción en concentraciones controladas, es decir, cuando existe un balance entre estos radicales y los sistemas de antioxidantes (balance redox) son beneficiosos, ya que participan en diversas funciones en el organismo [23]. Entre estas funciones beneficiosas se encuentran: la generación de energía, control de los procesos de contracción muscular, como mensajeros intracelulares, regulación de la expresión génica y de los sistemas de defensa. Los radicales libres (RL) son, por tanto, necesarios en concentraciones adecuadas para el correcto funcionamiento de las funciones biológicas [24, 25, 26, 27].

El balance redox del organismo es crucial para controlar diversas funciones fisiológicas, como el metabolismo energético, proliferación celular, eliminación de toxinas, etc. [25] Sin embargo, cuando la práctica deportiva es llevada a niveles extenuantes, o hay sobre entrenamiento, puede resultar en un mayor peso de las especies oxidantes sobre las defensas antioxidantes, es decir que, los sistemas antioxidantes no son capaces de contrarrestar el daño producido por los oxidantes, ocasionando alteraciones sobre el balance redox, y resultando en el llamado estrés oxidativo. En la práctica deportiva predominan las especies reactivas del oxígeno (ROS) y del nitrógeno (RNS). La concentración en mayor o menor medida de estas especies depende de varios factores como contaminación ambiental, tabaquismo, ejercicios intensos, etc.

Como se expone en la figura 3 [28], en condiciones de ejercicio regular y frecuente aparecen los efectos beneficiosos y el estado de adaptación; en cambio, cuando la actividad es nula no se obtienen beneficios o, al contrario, cuando es llevada a intensidades extenuantes o sobre entrenamiento, aparece el daño oxidativo [26, 28].

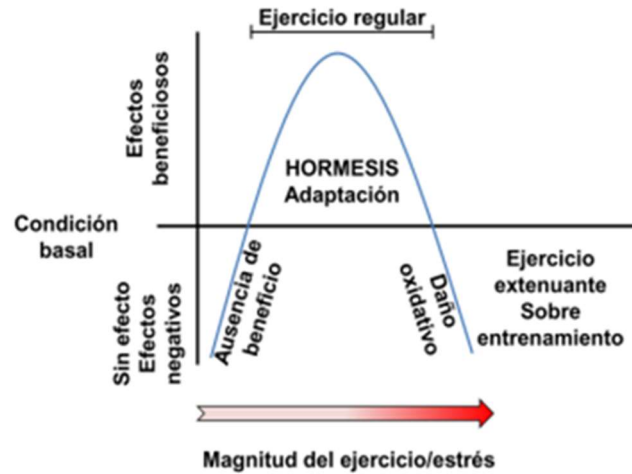


Figura 3: Relación entre la magnitud de ejercicio físico y los efectos producidos en el organismo.

La acumulación de estas especies ocasiona daños no solo sobre el músculo esquelético, por el ejercicio, generando lesiones. Sino que, por su potente acción pueden dañar estructuras biológicas, tejidos y biomoléculas ocasionando pérdidas de funcionalidad celular, daños sobre material genético, y consecuentemente favoreciendo el desarrollo de diferentes enfermedades, como aterosclerosis, cáncer, osteoporosis y enfermedades neurodegenerativas [21, 23, 25]. El ácido araquidónico, un ácido graso componente de membranas celulares, es una de las especies más propensas a ser atacadas por los radicales libres, cuya oxidación lipídica conduce a la formación de diferentes productos con capacidad de provocar daños sobre otras biomoléculas y tejidos, e interfiriendo en su función normal [28].

❖ RADICALES LIBRES

Los radicales libres son moléculas con uno o varios electrones desapareados, pueden producirse en multitud de tejidos y localizaciones celulares. La mayor parte de estos se producen a partir de las especies reactivas del oxígeno o de nitrógeno. Presentan mucha reactividad, y tienen un gran potencial para reaccionar y oxidar multitud de especies químicas y estructuras biológicas. Su producción ocasiona una cadena de respuestas de transferencia electrónica, ya que tienen la capacidad de afectar a las moléculas cercanas, convirtiéndolas a su vez en radicales libres. Cuando estos radicales afectan a otras moléculas biológicas o tejidos, su potencial oxidante es tal que muchas de las lesiones producidas en estas pueden acelerar el desarrollo de ciertas enfermedades [17, 25].

Con intensidades altas de ejercicio físico, es decir superiores al 75% del VO_2 máximo hay una mayor demanda de oxígeno, y la producción de radicales libres se dispara. Las actividades de menores intensidades y duración como se ha mencionado previamente, generan estas especies en proporciones más controladas. [22, 25]. Por lo que el interés de este fenómeno oxidativo recae en las actividades físicas más demandantes.

❖ *PRINCIPALES ESPECIES REACTIVAS A NIVEL CELULAR (ROS, RNS)*

Las especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno son las especies que más abundan en las células. Los RL pueden generarse a partir de reacciones homolíticas, heterolíticas o reacciones redox. Los ROS se refieren tanto a los propios radicales de oxígeno, como a las moléculas no radicales pero reactivas del oxígeno; lo mismo ocurre con los RNS. Es decir, estas especies incluyen tanto a los RL como los no radicales. Los principales RL producidos celularmente son el superóxido y el óxido nítrico, muy reactivos que pueden reaccionar fácilmente y dar lugar a otras especies [12]. A continuación, se exponen los diferentes tipos de ROS y RNS:

Superóxido ($O_2^{\cdot-}$): se genera como subproducto de reacciones bioquímicas, a través de una reducción incompleta del oxígeno en los sistemas de transporte de electrones. Es un ión con carga negativa, relativamente permeable en las membranas celulares, y presenta una vida media más larga que otros RL, lo que aumenta su capacidad para dañar diferentes áreas celulares. Pese a ser poco reactivo, en concentraciones elevadas puede interactuar con otros radicales como óxido nítrico, generando mayores daños, como la reducción del citocromo C o la oxidación del ácido ascórbico [12].

Óxido nítrico (NO): se sintetiza a partir de la oxidación de la L-arginina, mediante una familia de enzimas sintetasas del óxido nítrico (NOS: óxido nítrico sintasas). Puede interactuar con el oxígeno, con metales y con otros RL, convirtiéndose en nitritos y nitratos. Aunque tiene una vida media más corta, al interactuar con otros radicales puede generar productos más dañinos. Tiene efectos tóxicos sobre las células y tejidos, afectando la actividad enzimática y reduciendo los depósitos de energía celular [29].

Peróxido de hidrógeno (H_2O_2): es un compuesto reactivo que puede generar radicales libres como el hidroxilo. Es relativamente estable, permeable a las membranas y tiene una vida media larga. Su toxicidad se debe a su capacidad para generar radicales hidroxilo e interactuar con metales [12].

Radical hidroxilo (OH^{\cdot}): se forma como resultado de reacciones entre especies reactivas de oxígeno y metales de transición, mediante la reacción de Fenton. Por su alta reactividad puede dañar a multitud de biomoléculas, como lípidos y proteínas [30].

Radical peroxinitrito ($ONOO^{\cdot}$): se produce a partir de la reacción entre el superóxido con el óxido nítrico [31]. Es un fuerte agente oxidante, con capacidad de producir daños en ADN, y en ciertas proteínas [12].

Otros radicales libres: el oxígeno “singlete”, hiperclorito, radicales intermedios, entre otros.

❖ *MÉTODOS DE DETECCIÓN DE RADICALES LIBRES PRODUCIDOS POR EL EJERCICIO*

Los RL son especies muy reactivas, y por lo general difíciles de detectar por su reactividad y vida corta, además de por el acceso limitado a la mayoría de tejidos humanos y la naturaleza invasiva de este, así como la complejidad del ejercicio físico, que implica a numerosos sistemas orgánicos [12]. Para su estudio, se miden los productos finales de las reacciones inducidas por estas especies. Por ejemplo, se examinan las rutas de peroxidación lipídica en diferentes tejidos y localizaciones, viéndose cómo se producen radicales de los lípidos, como aldehídos lipídicos o malondialdehído, muy inestables, y pueden interaccionar con los ácidos grasos causando mayores daños en diferentes localizaciones celulares. Otros métodos de detección son: la determinación de isoprostanos, ocasionados por la interacción de un ácido con un radical libre, que genera estas especies más estables, cuya concentración aumenta conforme se va desarrollando la actividad física. Otro método es mediante la cuantificación de los niveles de oxidación del glutatión, cuya forma reducida (GSH) tiene concentraciones menores cuando cede la actividad física; o la identificación de ubisemiquinona mitocondrial, cuya participación en la fuga de electrones favorece la producción de RL [32].

❖ *FUENTES Y MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE RADICALES LIBRES*

Existen diferentes fuentes tisulares de producción de RL, tanto de ROS como de RNS, pero su determinación, como se ha mencionado previamente es un difícil estudio. Inicialmente se postula que en el ejercicio es el músculo esquelético el lugar de mayor producción, sin embargo, se propone que puede ser lógico que durante el ejercicio otros tejidos contribuyan a generarlos, como el corazón, pulmones o glóbulos blancos [12].

La mitocondria se propone como la localización de mayor producción de estas especies, debido a la cadena de transporte de electrones. En condiciones fisiológicas, los organismos aeróbicos metabolizan del 85 al 90% del oxígeno consumido en la mitocondria. En ésta, el oxígeno se reduce de manera “tetraivalente”, aceptando 4 electrones, y resulta en la producción de agua. Sin embargo, hay un pequeño porcentaje del oxígeno metabolizado que se reduce de manera univalente, generando radicales libres como el superóxido, hidroxilo o el peróxido de hidrógeno. La presencia de iones como hierro, cobre y azufre favorecen esta producción [23].

Otras fuentes de producción de radicales libres son: el retículo sarcoplásmico, los túbulos transversales y la membrana plasmática. En el retículo sarcoplásmico, se han identificado las enzimas oxidasas NADPH asociadas al músculo cardíaco y el esquelético, las cuales generan superóxido, que parece influir en la liberación de calcio por parte del retículo. En los túbulos transversales se encuentra la oxidasa NADPH, cuya actividad aumenta con la despolarización, y libera superóxido al citosol de las

células musculares esqueléticas. Además, se ha demostrado que las células musculares esqueléticas liberan superóxido al espacio extracelular a través de la membrana plasmática [12].

Además, se sugiere que durante el ejercicio exhaustivo, la enzima xantina oxidasa puede contribuir a la producción de radicales libres. Esto se explica ya que, durante la actividad deportiva, ciertas regiones corporales experimentan periodos de isquemia o hipoxia, favoreciendo la conversión de ATP en ADP, éste en inosina y finalmente a hipoxantina. En estas condiciones de hipoxia, la xantina deshidrogenasa intracelular puede convertirse en xantina oxidasa, es decir, en la forma activa de la enzima, que le otorga la capacidad de reducir el oxígeno en superóxido y peróxido de hidrógeno [32].

5.1.2 ADAPTACIONES FISIOLÓGICAS AL ESTRÉS OXIDATIVO PRODUCIDO POR EL EJERCICIO

Ante el estrés oxidativo, el organismo desarrolla una serie de respuestas para frenar el avance del daño oxidativo. El ejercicio regular y controlado conduce a una mejora de las respuestas adaptativas que pueden contribuir favorablemente en el rendimiento, una de estas adaptaciones es el aumento de las mitocondrias musculares, sobre todo tras ejercicios de resistencia. Otra de las respuestas adaptativas es la expresión de ciertos genes ante situaciones de estrés oxidativo [32]. Se comparan los efectos del ejercicio agudo con los que produciría una infección, ya que una de las principales respuestas adaptativas recae en el sistema inmune: aumento en el número de leucocitos, alteración en los neutrófilos, etc. [28]. En condiciones normales ante la aparición de lesiones musculares existe un periodo de regeneración muscular, en cambio, si las condiciones no son favorables (mayor producción de radicales libres), aparece un largo periodo inflamatorio [33].

En concentraciones normales, los RL favorecen las respuestas de adaptación para el fortalecimiento del tejido muscular a largo plazo, la correcta expresión génica muscular, el turnover proteico, las respuestas inflamatorias y la regeneración tisular [33]. En cambio, con concentraciones altas por una actividad física extenuante, aparecen efectos negativos como disminución de la fuerza muscular, dolores musculares, fatiga e hinchazón, así como lesiones. El daño muscular por el ejercicio se puede ver amortiguado con sesiones posteriores al ejercicio, por el llamado “efecto de repetición”, si se repite el estímulo que genera el daño, se fortalece el tejido conjuntivo y el peso del trabajo se distribuye de forma más uniforme [34].

Los músculos de mayor longitud (tronco inferior) son los menos susceptibles al daño producido por el ejercicio, en cambio los de menor longitud (tronco superior) toleran menos las cargas del ejercicio, fatigándose antes. También influye en la susceptibilidad al daño, la composición del tipo de fibra muscular, concretamente se ha visto que son más susceptibles las fibras de tipo 2 que las de tipo 1 al daño por ejercicios excéntricos [35].

El sistema respiratorio también sufre cambios por el estrés oxidativo: a mayor producción de radicales libres, hay mayor riesgo de inmunosupresión, promoviendo una mayor susceptibilidad en el desarrollo de infecciones respiratorias. Esto también está relacionado a que ejercicios intensos se asocian con menores niveles de IgA salival, y este hecho promueve el desarrollo de estas infecciones [36]. Ante la aparición de estrés oxidativo, se empiezan a poner en marcha los sistemas de antioxidantes, de forma que se oxiden estos sistemas y no otros componentes del organismo. Durante el ejercicio se empiezan a enviar señales sobre el desequilibrio redox, que desencadenan una mayor expresión enzimática de las especies antioxidantes que, además facilitan la movilización de los antioxidantes exógenos [27]. Los sistemas antioxidantes reducen el daño causado por estos RL de diferentes formas, y se encuentran en cantidades mucho menores que las especies oxidantes, pero aun en pequeña proporción pueden prevenir la oxidación en las estructuras biológicas. Es por ello que su presencia en el organismo es fundamental, y su origen puede ser tanto endógeno como exógeno [23].

Las fibras musculares contienen su propio sistema de antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos. Están compartimentados estratégicamente en varias localizaciones celulares, y cuando el organismo detecta altos niveles de especies oxidantes, estos sistemas se activan y empiezan a actuar, o bien transformando estas especies en otras menos reactivas o minimizando su biodisponibilidad [12]. Aquellas personas entrenadas tienen un sistema de antioxidantes más potente, y una mayor tolerancia al ejercicio que las personas no entrenadas [25, 27].

El estrés oxidativo crónico estimula la producción de antioxidantes, y existen 3 vías muy sensibles a este daño. La primera vía implica el complejo proteico NF- κ B, que aumenta la expresión de genes antioxidantes y contribuye a la reparación muscular e inmunidad. La segunda vía implica la señalización del ión calcio (Ca^{+2}), que regula la expresión génica en células como linfocitos y neuronas. La tercera vía implica las proteínas de choque térmico (HSP), que protegen las células ante situaciones de estrés como el ejercicio o la inflamación [31].

Otra adaptación fisiológica ante este estrés es el aumento de cortisol, una hormona cuya concentración aumenta ante situaciones de estrés, y varía a lo largo del día; y es con actividades extenuantes que podría elevarse demasiado. La elevación constante de su concentración podría provocar efectos perjudiciales, en cambio, en concentraciones controladas puede ser beneficiosa [24].

5.2. MELATONINA COMO ANTIOXIDANTE

5.2.1 ANTIOXIDANTES

Un antioxidante, es una sustancia que ante una especie capaz de generar daños oxidativos, puede neutralizarla, retrasando o evitando el daño. Constituyen grandes barreras del organismo, ya que preservan las estructuras celulares, evitan el incremento de las especies oxidantes y combaten su daño. Las enzimas antioxidantes intervienen en este proceso catalizando la ruptura de los RL [17]. A mayor cantidad y poder de los antioxidantes, menor será la generación de oxidantes y, por el contrario, con un sistema antioxidante debilitado, menor acción defensora y mayor nivel de estrés oxidativo [32].

❖ *ANTIOXIDANTES ENDÓGENOS*

Las fibras musculares poseen antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos que las protegen del daño de las ERO y RNS. Se encuentran en citoplasma y en varios orgánulos, y su función es proteger a las fibras del daño oxidativo producido por el ejercicio exhaustivo o prolongado [12]. Entre los antioxidantes enzimáticos, se encuentran:

Superóxido dismutasa (SOD): se trata de un conjunto de metaloproteínas [17], considerada la primera línea de defensa ante los radicales superóxido ($O_2^{\cdot-}$). Tiene la capacidad de dismutar los radicales superóxido en peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y oxígeno (O_2). Encontramos 3 isoformas, y todas precisan de un metal de transición activo redox para poder ejercer su función. Las isoformas SOD1 y SOD2 se encuentran en la célula, y la SOD3 en el exterior [12]. Se caracterizan por la presencia de manganeso en la mitocondria (SOD manganeso) o de zinc y cobre en citosol (SOD cobre-zinc) [17, 37].

Glutation peroxidasa (GPx): esta enzima es capaz de conjugarse con especies altamente tóxicas, catalizar la formación de GSH (glutación reducido) y la reducción del peróxido en agua, constituyéndose en una defensa interesante contra los peróxidos [37]. Contiene selenio en el centro activo [17].

Catalasa (CAT): esta enzima convierte el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en agua y oxígeno. Precisa de hierro como cofactor. Los niveles de esta enzima son más elevados en fibras musculares altamente oxidativas y menores en aquellas con menor capacidad oxidativa [12]. Su concentración es elevada en peroxisomas, donde colabora en la eliminación de H_2O_2 [37].

Glutation reductasa (GRd): su función es la de catalizar la reducción del GSSG (glutación disulfuro oxidado) a GSH (glutación reducido), dependiente de NADPH. Su acción es importante para el mantenimiento de la función celular normal y en la protección frente al estrés oxidativo [17].

Destacamos entre los antioxidantes no enzimáticos, los siguientes [12]:

Glutation (GSH): considerado un antioxidante esencial, es un péptido, con potente papel en la defensa antioxidante celular, neutralizando RL y protegiendo del estrés oxidativo a estructuras celulares y tejidos. Es fundamental en la eliminación de peróxidos y previene la oxidación de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Su capacidad como antioxidante se debe a su grupo tiol, que puede donar electrones para neutralizar especies reactivas. Para ejercer su papel defensor del daño oxidativo se convierte a su forma oxidada (GSSG), y después a la reducida (GSH) [38]. Es uno de los antioxidantes no enzimáticos más abundantes en fibras musculares y tejidos con más exposición a las especies pro oxidantes, son las fibras musculares de tipo I las que tienen un mayor porcentaje de glutatión [39, 40].

Ácido úrico: en los últimos años se ha observado que posee cualidades antioxidantes, y es un importante marcador de estrés oxidativo [41]. Elimina radicales hidroxilo, y posee propiedades de defensa en la peroxidación lipídica de membranas. Pese a estos avances, su estudio sigue siendo un campo con mucho por descubrir [42].

Coenzima Q10: esencial en el transporte de electrones y localizado en las membranas celulares; su forma reducida actúa como antioxidante, eliminando radicales libres, e inhibiendo o retardando el inicio de la peroxidación lipídica, así como reduciendo el estrés oxidativo muscular por el ejercicio [12, 43, 44].

Bilirrubina: se considera uno de los más potentes antioxidantes presentes en el organismo, compite con el ácido úrico por la eliminación de los radicales peróxido. Se ha podido demostrar que pequeñas concentraciones plasmáticas evitan y defienden frente a los procesos oxidativos [45].

Melatonina: una indolamina, presente naturalmente en el organismo, desempeña acciones antioxidantes, eliminando radicales libres, potenciando otros antioxidantes endógenos o reduciendo los daños oxidativos [46].

❖ *ANTIOXIDANTES EXÓGENOS Y DIETA*

Los antioxidantes obtenidos con la dieta presentan funciones muy similares a las de los antioxidantes endógenos en cuanto a los mecanismos de protección y defensa contra el daño oxidativo. Son muy conocidos por su acción antioxidante las vitaminas C y E, los carotenoides y los flavonoides. En el interior de las células, el citoplasma u orgánulos, ejercen un importante papel protector contra el daño oxidativo producido por los ROS y RNS [47].

La vitamina E, se considera el principal antioxidante tisular liposoluble [48]. Tiene un importante papel como protector del daño oxidativo de las membranas celulares, y se le asocia una posible mejora en la capacidad aeróbica. Se ha propuesto que suplementada puede combatir el daño muscular y estrés oxidativo producido por el ejercicio, así como reducir la fatiga muscular [47]. También contribuye a

mitigar la respuesta inflamatoria producida por el ejercicio intenso, ayudando a su vez a una recuperación más temprana y menor riesgo de lesiones [49]. Otro beneficio asociado a la vitamina E, es su capacidad para mantener la estructura de glóbulos rojos en ejercicios en altitud. Así como su efecto protector ante enfermedades neurodegenerativas y de deterioro cognitivo. Además, facilita la liberación de prostaciclina, que inhibe la agregación plaquetaria, mejora el sistema inmunitario, reduce el riesgo de infecciones y tiene papel en la modulación de la microbiota intestinal [47].

Por otro lado, la vitamina C (ácido ascórbico), posee un gran poder antioxidante, por su capacidad de eliminar radicales libres. Además, se ha visto que colabora en el reciclaje de la vitamina E [12]. Tiene función en la protección celular por el daño oxidativo, también en la mejora de la absorción del hierro; es un intermediario en la regulación de diversos factores de transcripción y reacciones de señalización, fundamentalmente los relacionados con la función inmunitaria y la defensa ante patógenos; además, colabora en la modulación de la microbiota intestinal [47].

La suplementación de vitamina C se ha asociado con mejoras en la resistencia aeróbica [47]. Está muy vinculado a la mejora del rendimiento deportivo, por su capacidad para regenerar otros antioxidantes, y favorecer al sistema inmunológico. Algunos autores proponen la suplementación conjunta de la vitamina C con la vitamina E para obtener los mejores resultados [50].

Son muchos los antioxidantes que se pueden ingerir de forma exógena, y ser muy beneficiosos para contrarrestar el daño producido por los radicales libres durante el ejercicio, neutralizándolos y así evitar una disminución en el rendimiento y en la aparición de patologías asociadas. La melatonina, una molécula endógena, podría ser un interesante suplemento para favorecer el rendimiento de los deportistas, no sólo por sus evidentes efectos sobre la mejora de la calidad del sueño, sino también por su función antioxidante.

5.2.2 MELATONINA: GENERALIDADES

La melatonina, es una hormona producida por la glándula pineal, es una indolamina, ubicua [16], presente en la naturaleza. Se sugiere que podía ser una de las primeras señales biológicas que aparecieron en la Tierra, ha sido identificada en varios organismos, como bacterias y macroalgas, también en diferentes partes de la planta: tallo y raíz; así como en vertebrados e invertebrados. Es secretada principalmente por la glándula pineal, pero también por otras células y órganos como médula ósea, retina, plaquetas, tracto gastrointestinal, entre otros [18].

❖ *SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE LA MELATONINA*

Su síntesis y secreción siguen una vía multisináptica, empezando por la retina, y es a través del tracto retino-hipotalámico que llega al núcleo supraquiasmático (NSQ). La melatonina a la vez tiene la capacidad de modular este núcleo y los relojes periféricos organizados alrededor del cuerpo humano,

convirtiéndola en una reguladora de los ritmos circadianos [17, 51]. Se sintetiza a partir del aminoácido triptófano. Las células de la glándula pineal lo captan de la sangre, y mediante reacciones de hidroxilación y descarboxilación éste se convierte en serotonina, sustancia que influye en el estado de ánimo. Como se representa en la figura 4 [15], ésta es convertida en N-acetil-5 hidroxitriptamina, por la N-acetiltransferasa, para generar finalmente la melatonina [15, 51]. Es por ello, que la distribución de la melatonina en el organismo está determinada por la localización de células argentafines que producen serotonina [17].

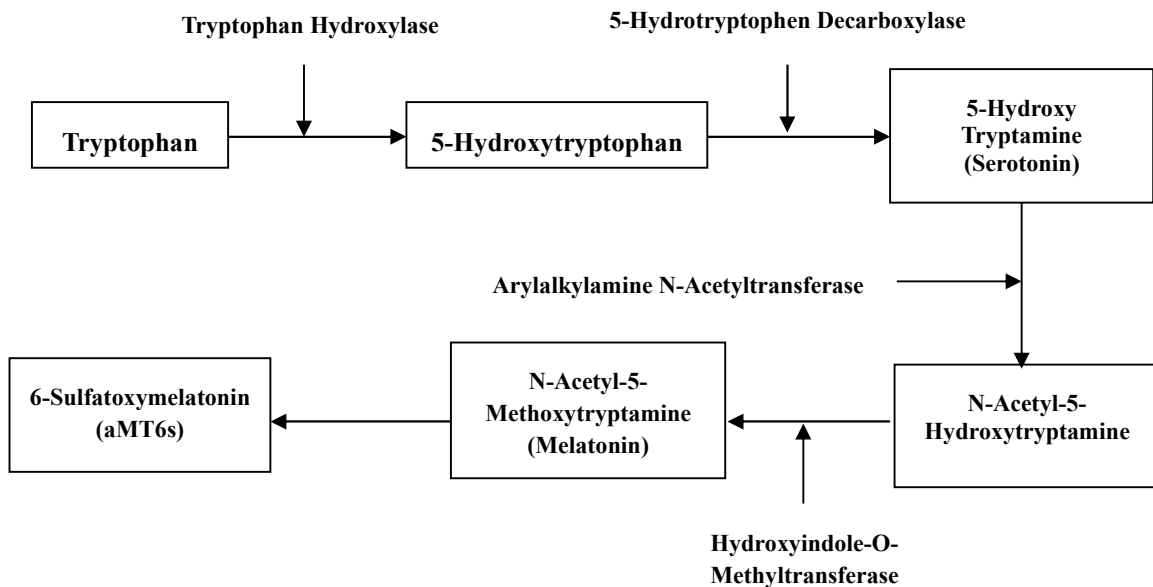


Figura 4: Biosíntesis y transformación de la melatonina a partir de triptófano.

Tras su síntesis, la melatonina se libera a la sangre, donde se va distribuyendo por los diferentes fluidos del cuerpo, entre ellos saliva, orina, leche materna, etc. Su metabolización es través del hígado, y es bastante rápida, y sus metabolitos se eliminan por orina [51]. La melatonina es oxidada en el sistema nervioso central, y presenta una vida media de entre unos 20 a 45-60 minutos [17].

Son 2 tipos de células las encargadas de producir melatonina, una de ellas son los pinealocitos, localizados en la glándula pineal, en el cerebro, y las otras son las células enterocromafines, en la superficie del tracto gastrointestinal, con altas concentraciones de melatonina, hasta 400 veces más que los pinealocitos [16]. La melatonina del tracto gastrointestinal, es liberada a la circulación, y se encuentra muy influenciada por la cantidad de triptófano ingerido con la dieta [18].

La cantidad de melatonina varía con la edad, su producción empieza a los pocos meses de vida, alcanzando su pico máximo de concentración alrededor de los 8 a 10 años; siendo a partir de esta edad cuando comienza la adolescencia, el momento donde empiezan a bajar los niveles de esta hormona. Llegada la edad adulta (en torno a los 45 años), su concentración es mucho más baja, y en la vejez es

mínima [51]. Se sabe que cada noche la secreción de esta hormona podría rondar entre los 5 y los 25 microgramos, y esta cantidad fluctúa según factores externos como estrés, contaminación ambiental, nivel de actividad física, entre otros [15]. En sujetos sanos, la síntesis normal empieza cuando cae la luz, entre las 20 y 22 horas, y su pico máximo se alcanza a medianoche (2-3 de la madrugada); las concentraciones máximas en este tramo de horas pueden rondar los 100 y 200 pg/ml. A partir de aquí, empieza a decaer, y llegadas las primeras horas de la mañana, es mínima, rondando los 10 y 30 pg/ml a lo largo de las horas diurnas. Además, una exposición a luz artificial en las horas nocturnas, puede inhibir la secreción normal de melatonina [51].

Un dato curioso sobre las alteraciones en la secreción de melatonina tiene que ver con dónde vivimos, siendo los lugares más cercanos a los polos de la tierra, en los que puede haber periodos completos de luz u oscuridad muy largos, de semanas. Estos cambios en la exposición a la luz son muy determinantes en la secreción de la hormona, viéndose que aquellas personas que habitan en estas zonas o personas con trabajos de noche, pueden experimentar disminuciones en el sueño de las ondas lentas, fragmentación del sueño o desincronización de la producción normal de cortisol [52].

❖ *MELATONINA EXÓGENA*

La melatonina administrada exógenamente, normalmente en forma de cápsulas o pastillas, tiende a absorberse con bastante facilidad, siguiendo una cinética de primer orden, dependiente de la concentración. Significando esto que, a dosis mayores, mayor concentración plasmática. La farmacocinética muestra diferencias notables interindividuales. La melatonina ingerida vía oral alcanza su concentración máxima a los 30-60 minutos tras su administración [53]. Su rápida absorción puede verse disminuida o enlentecida si existe comida en el estómago. La biodisponibilidad ronda el 3-33%, por el primer paso hepático, y su vida media tras la administración suele oscilar entre los 45 y 65 minutos. Cuando se aumentan las dosis, aparece un retraso en el pico máximo, acompañado de un alargamiento de la vida media. Así, lo más lógico sería que a más dosis de melatonina, antes debe ser su administración antes de irse a dormir. Existen formas de melatonina de liberación inmediata, para inducir el sueño, o de liberación prolongada, para mantenerlo [51].

❖ *LOS RECEPTORES DE LA MELATONINA*

En los vertebrados, encontramos una serie de receptores, con mucha afinidad por el ligando de la hormona, estos son MT1 y MT2, y existe un tercer receptor, MT3, cuya existencia y estudio son algo controvertidos. Estos están compuestos por cientos de aminoácidos, y se expresan en el cerebro, y diversos órganos. Gracias a estos receptores, la melatonina puede ejercer su acción en la regulación de ritmos circadianos, funciones inmunitarias, función antioxidante, etc. [54]. Se encuentran acoplados a proteínas G, y son expresados por el núcleo supraquiasmático. MT1 y MT2 se encuentran relacionados con la activación de diversas vías de señalización, encontrándose que: el receptor MT1, es el que

regula el efecto inhibidor de la melatonina en la actividad neuronal en el núcleo supraquiasmático, es decir este receptor estaría más relacionado con el efecto hipnótico; mientras que el MT2 estaría más relacionado con regular los ritmos circadianos, así como en la regulación del dolor [51, 55].

El receptor MT1, se encuentra por todo el organismo, desde el cerebro, cerebelo, hipocampo, vías dopaminérgicas, hasta corazón y vesícula biliar entre otros. MT1 tiene una función ligada a la regulación de los ritmos circadianos, modulación del sueño, así como modular la función inmunológica y cardiovascular. El receptor MT2, está distribuido también por cerebro, pulmón, corazón, retina, etc., con funciones como: regulación de ritmo circadiano y funciones neuroendocrinas. Por último, el receptor MT3, aunque su estudio es algo controvertido, también se encuentra muy distribuido en el organismo; se ha visto que podría tener influencia en el metabolismo de la melatonina, y en la transducción de señales [56]. Los receptores de la melatonina distribuidos por diversas partes del organismo, explicaría que sea una hormona con muchas funciones como se aborda a continuación.

5.2.3 FUNCIONES DE LA MELATONINA

El papel más conocido de la melatonina es el descanso y el sueño. Su estimulación es dependiente de la luz, iniciándose su producción en las horas de menos luz e inhibiéndose en las de más luz, regulando así los ritmos circadianos [15]. Se ha estudiado como interviene el tipo de luz sobre la melatonina, viéndose que la exposición a la luz de alta longitud de onda es la que más inhibe la secreción de melatonina, y este suceso es lo que evita la somnolencia durante las horas diurnas. La reducción en la secreción de melatonina es un importante factor que influye en el estado de vigilia, desencadenando anomalías en el sueño, como el insomnio o trastornos en el ciclo natural del sueño-vigilia, con síntomas como dificultad para dormir o levantarse. Pero más allá del sueño, existen riesgos asociados a esta disfunción en la producción de melatonina, ya que esta hormona está muy ligada al funcionamiento normal del sistema nervioso central; por lo que alteraciones en ella, pueden estar asociadas con diversas patologías como Alzheimer y Parkinson, enfermedades de tipo psiquiátrico (demencia), o cardiovasculares (arritmias, infarto de miocardio). Se ha podido evidenciar que la supresión crónica de la hormona podría resultar en un poderoso factor patógeno y carcinogénico, y ello podría estar asociado con el transcurso de diversas enfermedades [52, 57]. Ante la existencia de alteraciones en los ritmos circadianos, empieza a ser útil la administración exógena de melatonina, para actuar como un cronobiótico.

❖ *OTRAS FUNCIONES DE LA MELATONINA*

Esta hormona, además de inducir el sueño, tiene otras funciones. Destacaremos en esta revisión la de combatir la producción de radicales libres, por su poder antioxidante, también relacionadas con este papel, se encuentran la de antiinflamatorio, antitumoral y mejora el sistema inmunitario [15].

Su presencia en vegetales, convierte algunos en hierbas medicinales muy comercializadas. El poder de la melatonina como antioxidante, se convierte en el perfecto aliado en las plantas, para combatir los daños oxidativos y medioambientales. Se ha observado que los niveles de melatonina son más elevados en aquellas plantas expuestas a una mayor radiación UV, haciéndolas más fuertes a posibles daños oxidativos [18].

Melatonina y cerebro. La melatonina regula los ritmos circadianos, y puede afectar a las neuronas del hipocampo, mejorando la memoria, así como el equilibrio postural. Esto se explica porque los receptores MT1 y MT2 se localizan en diferentes partes del cerebro y están vinculados a diferentes vías dopaminérgicas. La melatonina tiene efectos antidepresivos, y puede evitar cuadros de ansiedad [56]. Otras funciones cerebrales que se le atribuyen son la de antitumoral y protector en enfermedades neurodegenerativas. Desde las neuronas del hipotálamo, la melatonina se encarga de regular la secreción hormonal, incluyendo la hormona foliculoestimulante y la progesterona [58].

Melatonina y función cardiovascular. Los receptores de melatonina se encuentran distribuidos por el corazón, vasos sanguíneos y arterias coronarias, interviniendo en la función cardiovascular y modulando y regulando la presión arterial [58]. Regula el marcapasos circadiano endógeno, pues se ha demostrado que los hipertensos padecen de alteraciones en éste [59]. Se ha podido demostrar que la melatonina es un potente reductor de la presión arterial [56]. Su capacidad para reducir la tensión arterial se relaciona con su función como antioxidante, la melatonina mantiene la función endotelial, promueve la producción de óxido nítrico, y evita su degradación, ejerciendo acciones vasodilatadoras e hipotensoras. Además, otros efectos cardioprotectores que se le atribuyen es la protección del desarrollo de aterosclerosis [59].

Melatonina y obesidad. Existe evidencia de que alteraciones en los ritmos circadianos están relacionados con cambios en el peso corporal, como la obesidad. Es por ello, que se ha propuesto la administración de suplementos de melatonina como ayuda para estos pacientes, ya que se hipotetiza que esta hormona interviene en el metabolismo energético, y ayuda a controlar el peso corporal, además para restablecer el ritmo circadiano normal. Los estudios realizados reportan pérdidas de peso tras la administración de melatonina dentro de un contexto de hábitos saludables [58].

Melatonina y diabetes mellitus. La diabetes se trata de un trastorno con alteración en el metabolismo de la glucosa. Su relación con la melatonina es muy estrecha, ya que alteraciones en los ritmos circadianos, se asocian con alteraciones del metabolismo de la glucosa y, éste también posee una regulación circadiana, es decir, al igual que el sueño, la glucosa también tiene picos más altos o bajos según la hora del día, que están regulados por los ritmos circadianos: siendo las primeras horas del día cuando se produce un incremento en los niveles de glucosa en sangre y una disminución de la sensibilidad a la insulina, y en las horas de la tarde aumenta. La melatonina influye en la regulación del metabolismo de la glucosa, determinando la sensibilidad a la insulina, regulando la producción de

glucosa hepática y secreción pancreática de insulina. Parece razonable pensar que trastornos en los ritmos circadianos pueden contribuir a anomalías en el metabolismo de la glucosa, aumentando la resistencia a la insulina y, por tanto, la susceptibilidad a la diabetes mellitus tipo 2 [60].

Se ha estudiado la utilización de melatonina como ayuda en el tratamiento de la diabetes. En un estudio se combinó con insulina, evidenciándose eficacia sobre los parámetros de lesión hepática, así como en los parámetros renales de estos sujetos. La administración conjunta resultó en una disminución significativa en los niveles de glucosa, y una reducción en la resistencia a la insulina [58, 61].

La melatonina despliega una gama diversa de funciones, como se ilustra en la figura 5 [18], entre estas funciones se incluye, además, el control vasomotor, prevención de la apoptosis, efectos citoesqueléticos, entre otros.

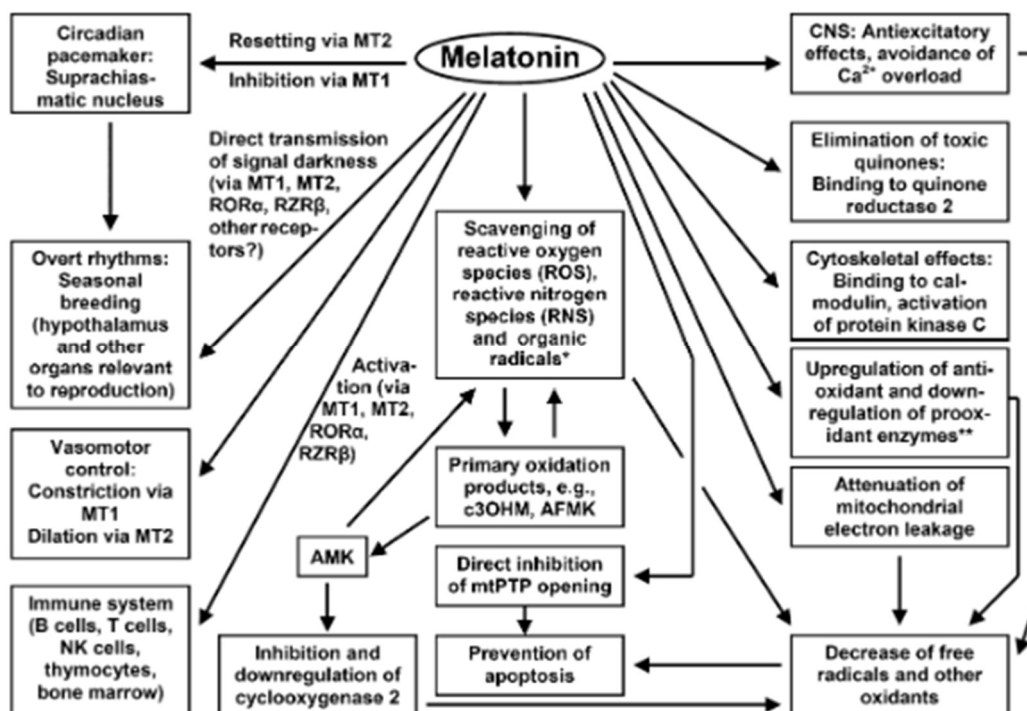


Figura 5: Principales acciones de la melatonina.

❖ ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE DE LA MELATONINA

Además de lo mencionado anteriormente, existe una poderosa acción de la melatonina que la podría convertir en una importante ayuda para los deportistas, se trata de su papel como antioxidante. La melatonina tiene el poder de eliminar los radicales libres capaces de dañar estructuras celulares y tejidos. Su capacidad antioxidante podría llegar a superar a la vitamina E en su papel protector de la

peroxidación lipídica, e incluso a la glutatión peroxidasa, siendo bastante más eficaz que ésta en neutralizar radicales hidroxilo [15].

Se ha sugerido que la melatonina es uno de los antioxidantes más potentes, por su capacidad para eliminar hasta 10 especies reactivas del oxígeno y nitrógeno, actividad desarrollada también por sus metabolitos; algo bastante impactante en comparación con otros antioxidantes. Se identifica como un poderoso protector en los trastornos neurodegenerativos, así como en algunos cánceres, y otras patologías, ya que estas tienen su desarrollo, en cierta medida, a partir del estrés oxidativo generado por los RL [16]. Los efectos antioxidantes de la melatonina como se señala en la figura 6 [46] pueden venir de mecanismos directos o indirectos. Sus mecanismos de acción pueden ser eliminar o neutralizar los RL, estimular las enzimas antioxidantes presentes endógenamente, o bien potenciando la acción de otros antioxidantes. Además, actúa como un protector mitocondrial. Lo particular de esta hormona es que, junto con sus metabolitos, tienen la capacidad de crear una cascada antioxidante, la cual da lugar a productos con capacidad de captar RL, y así limitar el daño. También tiene la capacidad de interaccionar con especies no RL, e inhibir la oxidación inducida por los metales [46].

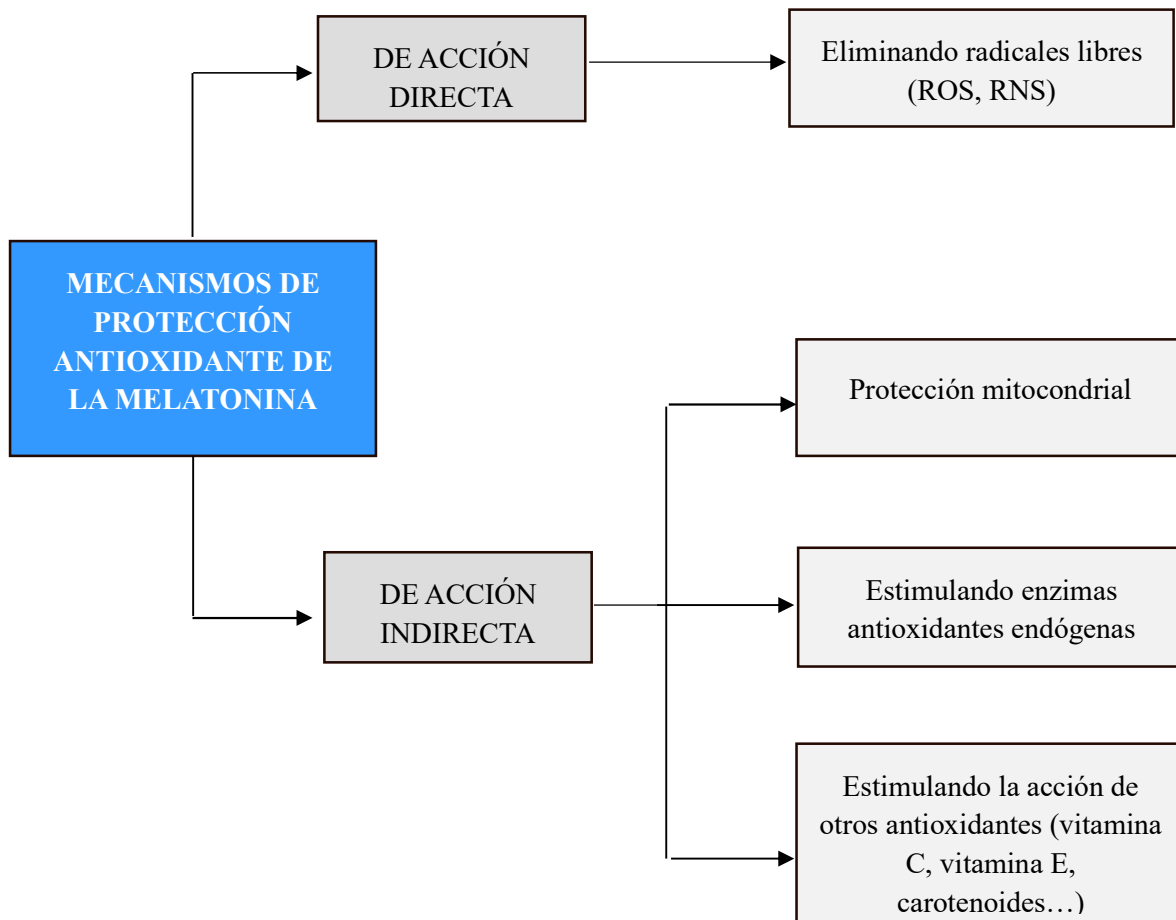


Figura 6: Mecanismos de acción antioxidante de la melatonina.

- ACCIÓN DIRECTA:

Eliminando radicales libres: especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS, RNS)

Esta acción es importante en esta revisión, para entender de qué forma la actuación de melatonina sobre los radicales libres puede ser aplicable a la producción de estos en el ejercicio. La melatonina tiene un mecanismo de acción directo contra el estrés oxidativo, mediante la eliminación de ROS y RNS. A continuación, se explica cómo actúa con determinados radicales libres para evitar que la acción de estos sea tóxica.

ACCIÓN DE LA MELATONINA SOBRE ESPECIES REACTIVAS DEL OXÍGENO

Radical hidroxilo (OH^\cdot) es de las especies más agresivas en el organismo, con capacidad para reaccionar con cualquier molécula biológica o estructura celular generando daños oxidativos. La melatonina muestra una alta tasa de interacción con este radical, neutralizando su efecto al donarle un electrón, formando así un radical intermedio más estable con menor reactividad [62]. Además, la molécula 3-hidroximelatonina cíclica, excretada en orina, es un interesante indicador de la eliminación de los radicales hidroxilo por la melatonina [63].

Radical superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$), se produce en la respiración mitocondrial y su toxicidad radica en su rápida velocidad de reacción con otros radicales, como el óxido nítrico, formando peroxinitrito (ONOO^\cdot), que es altamente tóxico. Además, puede reaccionar con elementos como el hierro o azufre, aumentando su poder oxidativo [62, 63]. Aunque se considera que la melatonina no es muy eficaz combatiendo este radical, su capacidad neutralizadora podría ser beneficiosa para contrarrestar daños oxidativos. Su efecto sobre este radical sigue siendo objeto de estudio [64]. Lo que ha sido demostrado, es su poder de protección de la peroxidación lipídica, al frenar la descomposición de lípidos y eliminar los factores iniciadores de esta descomposición, entre ellos: ONOO^\cdot , OH^\cdot [63].

Radical peróxido de hidrógeno (H_2O_2), se genera mediante sistemas enzimáticos y por cualquier sistema biológico capaz de producir superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$). El H_2O_2 es un agente oxidante y reductor débil, sin carga eléctrica, muy permeable en las membranas celulares y accesible en diferentes localizaciones celulares. Aunque es poco reactivo, puede volverse altamente tóxico en presencia de otros elementos como metales u otros radicales. La melatonina se ha identificado como un eliminador efectivo de este radical [62]. También los productos de las reacciones de la melatonina y sus metabolitos (3-hidroximelatonina cíclica y AFK) actúan eliminando radicales libres, lo que amplía su función en la defensa contra el estrés oxidativo [63].

Radical peroxilo (ROO^\cdot): se ha investigado la relación de la melatonina con los radicales peroxilo, por su capacidad para atraparlos mediante la ruptura de cadenas, sin embargo, los resultados no son

concluyentes respecto a la manera en que puede actuar frente a estos radicales, sugiriéndose que, podría ser un antioxidante menos potente sobre este radical [62, 65].

ACCIÓN DE LA MELATONINA SOBRE ESPECIES REACTIVAS DE NITRÓGENO

Óxido nítrico y anión peroxinitrito: El óxido nítrico, aunque es poco reactivo, desempeña diversas funciones regulatorias, desde la funcionalidad cardiovascular y neuronal hasta la producción de respuestas inflamatorias en enfermedades degenerativas [62]. Una mayor producción de radicales de nitrógeno provoca lesiones tisulares de gran extensión. La nitrosación de melatonina ocurre al interactuar con el óxido nítrico, lo que puede generar derivados nitrosos. La capacidad antioxidante de la melatonina, neutralizando radicales de nitrógeno, podría prevenir daños celulares y enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo [66, 67].

▪ ACCIÓN INDIRECTA

Protección mitocondrial

La melatonina protege a la mitocondria del estrés oxidativo, ya que influye en el potencial de membrana mitocondrial al facilitar la transferencia de electrones. Gran parte de la melatonina es secretada por los pinealocitos, cuyo citoplasma es rico en mitocondrias. Hilando con esto, existe evidencia de que la morfología de las mitocondrias está ligada a los ritmos de luz y oscuridad, con mayor síntesis en la oscuridad, al igual que la melatonina. Su relación es directa, ya que una exposición constante a la luz, reduce los niveles de melatonina y se asocia con cambios en la morfología mitocondrial [68].

Son varios los mecanismos por los que la melatonina actúa como un protector de las mitocondrias, como se indica en la figura 7 [46]. Esto incluye: su poder de reducción del estrés oxidativo, al disminuir la producción de especies reactivas del oxígeno y nitrógeno; la regulación de la dinámica mitocondrial, al influir sobre diferentes procesos de biogénesis mitocondrial y en la autofagia de mitocondrias disfuncionales. Por último, la prevención de la apoptosis celular al inhibir factores proapoptóticos, manteniendo la integridad y supervivencia celular en situación de mayor estrés, y protegiendo el ADN mitocondrial [46, 68]. Toda esta maquinaria integrada de la melatonina, permite proteger del desarrollo de diversas enfermedades en las que está involucrado el estrés oxidativo.

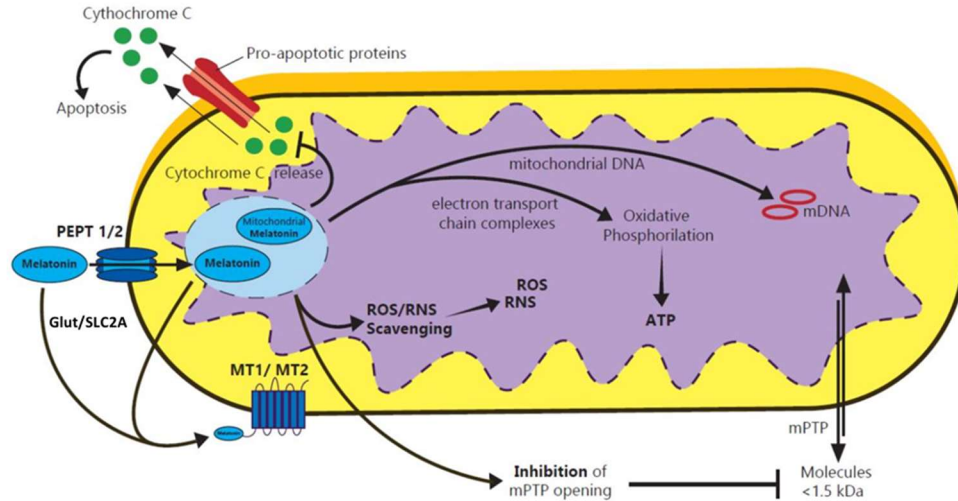


Figura 7: Función protectora de la melatonina en la mitocondria.

Estimulación de la acción de enzimas antioxidantes

Además de la acción directa de melatonina sobre los radicales libres, también es importante su actividad sobre otras enzimas antioxidantes. El mecanismo sigue siendo un tema a estudio, pero existe evidencia de que la administración exógena puede contribuir a potenciar la actividad de varias enzimas antioxidantes, entre ellas: glutatión peroxidasa (GPx), glutatión reductasa (GRd), catalasa (CAT), entre otras. Estas tienen la capacidad para combatir el daño causado por los radicales libres, metabolizándolos en especies menos reactivas o formas con menor toxicidad, por ejemplo: la GPx reduce el daño al metabolizar el peróxido de hidrógeno en agua. Se ha podido comprobar que la actividad de enzimas como CAT, GPx y GRd aumenta en respuesta a la administración de melatonina. Además de aumentar la actividad enzimática, también se le asocia la promoción de la expresión génica de ciertas enzimas antioxidantes [63]. Todo esto contribuye a formar una defensa fuerte y suficiente para combatir el daño oxidativo en el organismo.

Estimulación de la actividad antioxidante de otras especies

Este aspecto continúa siendo un tema de estudio. Pero podría ser que la melatonina actúe estimulando la actividad de otras especies como la vitamina C, E y los carotenoides, y así ayudar en su eficiencia como antioxidantes [46].

5.2.4 USOS Y APLICACIONES DE LA MELATONINA

Previamente se ha mencionado que la melatonina tiene una gran variedad de actividades biológicas que la convierten en un suplemento interesante por sus múltiples aplicaciones clínicas. En la siguiente tabla (Tabla 1), se resume brevemente las aplicaciones clínicas de la melatonina según el sistema específico, y el uso concreto [15], [16], [51]:

SISTEMA ESPECÍFICO	APLICACIÓN CONCRETA
Sistema Nervioso Central	<ul style="list-style-type: none"> - Trastornos de ritmo circadiano - Trastornos del sueño: insomnio primario, insomnio comórbido, jetlag. - Trastornos de la cognición (demencia) - Trastorno por déficit de atención - Estrés crónico - Trastornos oculares
Sistema Inmunológico	<ul style="list-style-type: none"> - Defensa contra radicales libres producidos en ejercicio físico - Defensa ante estrés oxidativo por factores ambientales - Quimioprotector - Protector celular - Condiciones autoinmunes (esclerosis múltiple)
Sistema Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión arterial - Hipercolesterolemia - Enfermedad coronaria - Síndrome metabólico - Arritmias cardíacas - Trastornos de la glucemia (diabetes tipo 2)
Sistema Reproductivo	<ul style="list-style-type: none"> - Preeclampsia - Infertilidad - Trastornos del ciclo menstrual - Menopausia - Endometriosis - Síndrome de ovario poliquístico
Sistema del Músculo Esquelético	<ul style="list-style-type: none"> - Atrofia muscular - Regeneración muscular - Prevención de la sarcopenia - Protección contra la atrofia muscular - Protección del daño oxidativo por el ejercicio - Osteopenia
Sistema Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> - Reflujo gastroesofágico - Síndrome de intestino irritable

Tabla 1: Aplicaciones de la melatonina sobre los diferentes sistemas del organismo.

5.2.5 FUENTES ALIMENTARIAS DE MELATONINA

La melatonina se encuentra en varios alimentos, especialmente de origen vegetal, aunque a menudo predominan sus precursores. Sus concentraciones varían ampliamente según el alimento, desde picogramos hasta microgramos. En las plantas, la melatonina desempeña funciones importantes, como reducir el estrés oxidativo causado por factores ambientales como clima adverso y radiaciones UV, promover el crecimiento y la germinación de semillas, controla el cierre de estomas en las hojas de vegetales y ofrece protección contra patógenos [58]. La melatonina abunda en frutos secos y hierbas medicinales, y dentro del propio cultivo existen diferencias de concentración; su contenido parece ser

mayor en hojas y semillas, que en el fruto; y está muy ligado al entorno y las condiciones ambientales, ya que estas interfieren mucho en la maduración de la planta [69].

Alimentos de origen animal. La melatonina se encuentra en concentraciones elevadas en huevos y pescado, y menos en la carne; también en la leche materna de humanos y animales. Los niveles de melatonina en la leche siguen un ritmo circadiano similar al del plasma, es decir concentraciones bajas durante las horas diurnas con aumento en las horas nocturnas, esto quiere decir que, un ordeño nocturno podría aumentar las concentraciones de melatonina en leche [69].

Alimentos de origen vegetal. Son los alimentos de origen vegetal en los que más destaca el contenido en melatonina [15]. En este grupo hay una variedad de categorías de alimentos, muy interesantes no solo por su contenido nutricional, sino por su contenido en la hormona, que los convierte en alimentos aún más interesantes nutricionalmente.

En la Tabla 2 [58, 69-71] se reflejan las cantidades de melatonina en diferentes grupos de alimentos:

Alimento de origen vegetal	Concentración
CEREALES [69]	
Maíz (entero)	1.3 ± 0.28 ng/g
Arroz	1.50 ng/g
Trigo	124.7 ± 14.9 ng/g
Avena	90.6 ± 7.7 ng/g
FRUTAS [58, 70, 71]	
Tomate	3-114 ng/g
Fresas	1-11 ng/g
Plátano	466 pg/g
Kiwi	24 pg/g
Piña	36 pg/g
Granada	5.5 ng/g
SEMILLAS, FRUTOS SECOS, ESPECIAS Y ACEITE [58, 69, 70, 71]	
Lino	12 ng/g
Alholva	43000 pg/g
Mostaza negra	129 ng/g
Hinojo	28 ng/g
Cardamomo verde	15 ng/g
Alfalfa	16 ng/g
Altramuz	3.83 ± 0.21 ng/g
Anís	7 ng/g

Pipas de girasol	29 ng/g
Almendra	39 ng/g
Aceite de oliva virgen extra	71-119 pg/ml
Nueces	3-4 ng/g
Pimienta negra	1093 ng/g
Cúrcuma	120 ng/g
VEGETALES (verduras, tubérculos...) [69, 71]	
Espárrago	10 pg/g
Col	107 pg/g
Zanahoria	55 pg/g
Pepino	0.59 ng/g
Jengibre	584 pg/g
Champiñones	4300-6400 ng/g
LEGUMBRES [69]	
Lentejas	0.5 ng/g
Habas de soja	0.45 ± .03 ng/g
BEBIDAS ALCOHÓLICAS [70]	
Vino español	50-80 pg/ml
Cerveza	51.8-169.7 pg/ml

Tabla 2: Contenido de melatonina en diferentes grupos de alimentos (pg/g: picogramo de melatonina por gramo de alimento; ng/g: nanogramo de melatonina por gramo de alimento)

Suplementos de melatonina. Las formas más comunes de suplementación de melatonina son mediante comprimidos orales, pero también existen en forma de líquidos/bebidas, supositorios rectales o parches transdérmicos. Las formulaciones pueden ser de dos formas: de liberación inmediata o rápida, o bien de liberación prolongada; existiendo la forma combinada de ambas. Actualmente dosis de 2 mg y superiores se consideran medicamento en la Unión Europea, administradas comúnmente dos horas antes de la hora de irse a dormir; pero no son reguladas por la FDA [72].

5.2.6 CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS

La melatonina puede causar somnolencia si es administrada en las horas de la mañana, por ello se recomienda que la suplementación de esta sea durante las horas nocturnas. Como efectos adversos se encuentran: calambres de estómago, dolores de cabeza, somnolencia diurna, náuseas, vértigo, sensibilidad, mal humor, oligospermia, ginecomastia, entre otras [15, 72]. Estos efectos adversos comienzan cuando la dosis de melatonina administrada supera las cantidades toleradas, o cuando el momento de ingesta no sigue el normal ritmo circadiano. A continuación, se citan los casos en los que el uso de melatonina suplementada es contraindicado por la situación fisiológica:

Embarazo, lactancia y niños: en las mujeres embarazadas y durante la lactancia aún no está totalmente establecida la seguridad de su uso. En los niños podría causar sobredosis, ya que son una población con niveles altos de melatonina naturalmente [15, 72].

Ingesta de fármacos IMAO: ya que estos inhiben la degradación de la melatonina, provocando que esta hormona no pueda ser eliminada correctamente, y así acumularse con riesgos de sobredosis [15].

Ingesta de fármacos antidepresivos (prozac o nardil): se ha visto que la melatonina podría interferir con la actuación de estos fármacos, desencadenando efectos adversos como confusión, sudoración, fiebre, temblor, etc. [15].

Pacientes con enfermedad renal: existen riesgos en los pacientes sometidos a la diálisis por la incapacidad de eliminar de forma correcta la melatonina [72].

Pacientes con trastornos hepáticos: existe también riesgo en estos pacientes de no poder metabolizar correctamente la melatonina, aunque muchos científicos han recalcado que no causa hepatotoxicidad [72].

Pacientes con afecciones autoinmunes: como artritis reumatoide y trasplante de órganos, en los que la función inmunitaria se puede ver dificultada por la administración de melatonina. Pero esto sigue siendo un tema a estudio [72].

5.3. MELATONINA EN LA ACTIVIDAD DEPORTIVA

El sobre entrenamiento y actividades físicas extenuantes se relacionan con el estrés oxidativo, lo que puede afectar negativamente el rendimiento deportivo y la salud de los deportistas. Los hábitos de los deportistas son determinantes sobre sus resultados y riesgo de lesiones. Un mayor nivel de fatiga podría indicar que el ejercicio físico está generando más daños, o que no se están combatiendo estos daños de forma eficiente. Actualmente se explora de qué forma la alimentación y la suplementación pueden contrarrestar estos efectos, para mejorar la salud o prevenir enfermedades. Se sabe que aumentando la ingesta de productos vegetales mejoramos nuestro sistema antioxidante, así como evitando ciertos alimentos que promueven el estado pro-oxidante. La melatonina, con su potente actividad antioxidante, se postula como una ayuda en el deporte, con ello surge la cuestión ¿podría la suplementación de melatonina ser un aliado frente al estrés oxidativo en el deportista, y mejorar así su rendimiento?

5.3.1 EFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO SOBRE LA MELATONINA

El ejercicio físico en general es una forma muy efectiva de proteger al organismo frente al desarrollo de enfermedades crónicas, o reducir el riesgo de padecerlas. Además, se sabe que el ejercicio puede afectar a los niveles de melatonina, ya que actúa como una señal “no fótica” activando y regulando el reloj circadiano, influyendo así sobre la secreción de melatonina. El ejercicio juega un importante papel en la regulación del ritmo circadiano, y la melatonina es una de las señales biológicas empleadas para medir los efectos del ejercicio sobre los ritmos circadianos. Esto puede ser explicado porque la melatonina al ser una molécula con función antioxidante empieza a secretarse más en respuesta al estrés oxidativo inducido por el ejercicio [73]. Aunque las variaciones de melatonina tras el ejercicio son mínimas, pueden tener un impacto acumulativo a largo plazo, especialmente con la práctica regular. Varios factores, como la luz, el tipo, intensidad y momento del ejercicio, así como los niveles previos de melatonina, influyen en estos cambios. Por ejemplo, realizar ejercicio cuando los niveles de melatonina son elevados puede resultar en un aumento aún mayor de estos niveles [74].

El ejercicio físico estimula la secreción de noradrenalina, activando el sistema nervioso simpático que responde ante el estrés, incluido el estrés oxidativo. Esto provoca una mayor liberación de catecolaminas, que a su vez regulan la producción de melatonina a través de la glándula pineal [31]. Este aumento de melatonina puede afectar los ritmos circadianos al influir en las células del núcleo supraquiasmático (NSQ) que tienen receptores de melatonina. El ejercicio también estimula la liberación de serotonina en el cerebro, lo que mejora el estado de ánimo y, además, la serotonina es un precursor de la melatonina, lo que también explica su aumento debido al ejercicio físico [74].

Influencia del ejercicio físico sobre la melatonina. Parte de los efectos del ejercicio físico es su influencia sobre la regulación de los neurotransmisores y su efecto en las funciones cerebrales, especialmente en el sistema serotoninérgico. Incrementa los niveles de serotonina, ya que la actividad muscular precisa de mayores niveles de triptófano, su precursor, como se aprecia en la figura 4 [15]; y se ha sugerido que el ejercicio físico reduce los niveles de aminoácidos que compiten con este aminoácido, favoreciendo su síntesis y su consecuente transformación en melatonina. Esto puede tener efectos positivos en trastornos psicológicos como la depresión y ansiedad, y también promueve la liberación de melatonina, mejorando la respuesta corporal ante el estrés oxidativo [21].

En resumen, el ejercicio físico puede influir sobre los niveles de melatonina de tres formas: directamente influyendo sobre los ritmos circadianos, estimulando la actividad del sistema nervioso simpático, o estimulando la liberación de serotonina.

Como se ha mencionado, el momento del día en que se realiza la actividad física influye significativamente en los niveles de melatonina corporales. Viéndose que realizar ejercicio por la noche o en las últimas horas del día puede retrasar la secreción de esta hormona [73]. Esto ocurre

porque las últimas horas de la tarde coinciden con el aumento natural de la liberación de melatonina, y realizar una actividad física en ese momento, actúa como una señal “no fótica” que puede interferir en ese proceso natural. En contraste, realizar ejercicio en las primeras horas de la tarde o por la mañana, puede aumentar la liberación de melatonina. Esto se debe a que coincide con el momento en que la liberación de melatonina aún no ha comenzado o está en sus niveles más bajos, lo que permite que el ejercicio potencie su producción más tarde en el día [21].

Tras la realización de la práctica deportiva, los niveles de melatonina aumentan, lo que podría contribuir a controlar el estrés oxidativo y proteger contra los daños producidos por la actividad. Sin embargo, estos niveles regresan a valores previos al ejercicio en el transcurso de 30-60 minutos tras su finalización [31].

Durante los ejercicios de resistencia o ejercicios extenuantes, el aumento de la demanda de oxígeno por los músculos genera un aumento de las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno. Esto activa el sistema antioxidante del organismo, que se pone en marcha para proteger los tejidos y células del daño. Esto puede explicar también el aumento en las concentraciones de melatonina por el ejercicio ya que, por sus propiedades antioxidantes, en estas situaciones también detecta el aumento de especies oxidantes y empieza a actuar: eliminando o neutralizando estas especies, o potenciando moléculas antioxidantes y reduciendo las lesiones musculares [73].

Los individuos bien entrenados, muestran mejores respuestas adaptativas a los cambios en los niveles de melatonina en respuesta al entrenamiento, especialmente en situaciones de estrés oxidativo. Sin embargo, existen varios factores como la etnia, sexo y cambios posturales durante el ejercicio que influyen en estas variaciones [21, 74].

5.3.2 SUPLEMENTACIÓN DE MELATONINA Y RENDIMIENTO DEPORTIVO

Durante el ejercicio, el equilibrio entre las especies oxidantes y antioxidantes influye significativamente en la fatiga muscular y estado inflamatorio, repercutiendo en la recuperación del deportista. Aunque se sabe que el ejercicio puede aumentar los niveles de antioxidantes, incluida la melatonina, para combatir el daño oxidativo, a veces no son suficientes para contrarrestarlo. Es por ello, que cada vez más se están investigando formas de mejorar el rendimiento deportivo, como los suplementos o ayudas ergogénicas [27].

Después de considerar los beneficios de la melatonina como antioxidante y su capacidad para proteger contra el estrés oxidativo durante el ejercicio, surge la pregunta de si la suplementación de melatonina podría mejorar el rendimiento deportivo debido a su función antioxidante. Varios expertos han estudiado esta relación, brindando diversas aportaciones, como se expone a continuación.

Pese a que la suplementación enfocada a mejorar el rendimiento deportivo es un hábito muy extendido por los deportistas, entre los que se encuentran suplementos de antioxidantes como la vitamina C, o suplementos proteicos para mejorar la masa muscular; la melatonina no parece ser tan popular en el ámbito deportivo, a pesar de sus beneficios potenciales más allá de la regulación del sueño.

En la investigación sobre la relación entre la melatonina suplementada y el rendimiento deportivo, se consideran variables como la dosis, el momento de ingestión y las condiciones de administración. Pese a que existen discrepancias sobre su estudio, se han podido obtener diferentes conclusiones. Algunos trabajos encontraron mejorías significativas sobre los marcadores de estrés oxidativo [75], otros no encontraron evidencia positiva sobre el rendimiento [76]. Sin embargo, se ha reportado que la suplementación de melatonina puede influir en el metabolismo de la glucosa, aumentando su utilización como sustrato energético cuando se ingiere antes del ejercicio. Esto ayuda a preservar las reservas de glucógeno muscular y mejora el rendimiento, especialmente en ejercicios prolongados [27].

En el estudio de Bentley y cols [27], se sugiere que los efectos de la suplementación de melatonina en el rendimiento deportivo pueden verse influenciados por el conjunto de hábitos saludables durante el día. Se reporta que la toma de melatonina antes del entrenamiento no ocasionó mejoras significativas en el rendimiento de sujetos humanos; sin embargo, una dosis de 10 mg consumida media hora antes de dormir sí podría mejorar el rendimiento al reducir la fatiga y prevenir el daño muscular. Además, se destaca que dosis mayores, pueden resultar en efectos adversos como alteración del sueño y peor adaptación al entrenamiento, incluso podrían favorecer el estado pro oxidante y representar un riesgo para la salud. También se atribuyó que los beneficios en el rendimiento se debían principalmente a su influencia en el reloj circadiano, al mejorar el descanso y restablecer los ritmos circadianos controlados por los genes.

En otra investigación [73] se menciona un ensayo en el que se examinó el efecto de la suplementación de melatonina sobre el ejercicio aeróbico utilizando ratas divididas en 4 grupos: sedentario, entrenado y, sedentario y entrenado con suplementación. Se evaluaron diferencias en la tolerancia a la glucosa, rendimiento físico, y secreción de proteínas entre otros parámetros. Luego de 8 semanas de entrenamiento aeróbico, se observó que el grupo entrenado al que se le había administrado suplementos de melatonina mostraba mejoras en estos parámetros, con mejores adaptaciones metabólicas y mayor aprovechamiento de sustratos energéticos como la glucosa. Además, la combinación de suplementación y ejercicio aeróbico resultó en una menor producción de radicales libres en el entrenamiento, así como menor peroxidación lipídica y menos malonildialdehído. Observándose que el efecto combinado de ambos ofrece mayor protección sobre la salud, el estrés oxidativo y el rendimiento físico que ambos factores por separado.

En la intervención de Almendros-Ruiz y cols [77], se observaron los efectos de la suplementación de entre 5 a 8 mg, ingeridas entre 30 minutos y 1 hora antes del ejercicio físico, específicamente en entrenamientos de fútbol. Algunos resultados mostraron disminuciones en el rendimiento después de la ingesta, mientras que otros no encontraron ninguna diferencia respecto a la ausencia de suplemento. Sin embargo, se observaron algunos beneficios positivos, sugiriendo que la suplementación había conseguido reducir no solo la producción de radicales libres y su impacto, sino también el estado inflamatorio, atenuando el daño muscular y la fatiga. Los beneficios en el rendimiento se asocian a: mejora del metabolismo de la glucosa por el músculo, reducción de la masa corporal, reducción del estrés oxidativo, efectos antiinflamatorios, mejora de la fuerza muscular y mejor adaptación al ejercicio. Además, se tuvo en cuenta en la población estudiada (futbolistas) que las dietas eran controladas y el consumo de ciertos alimentos como el café o ciertas vitaminas podrían influir en los niveles de melatonina.

En este último estudio, se experimentaron diversas técnicas de suplementación variando las dosis y momento de la ingesta. La mayoría de los sujetos recibieron melatonina entre 30 minutos y 1 hora antes del entrenamiento, excepto un caso en el que se administró una hora antes de dormir, y en otro que se administró rigurosamente todos los días a las 19 horas de la tarde. Las dosis variaron entre 5 mg, 6 mg u 8 mg. Se encontró que la ingesta de 8 mg antes del entrenamiento nocturno redujo el rendimiento, mientras que en otros sujetos el rendimiento disminuyó en las horas de la mañana, pero no en la tarde. Los resultados también mostraron un menor estado inflamatorio, menor daño muscular y menor estrés oxidativo tras el ejercicio, así como reducción de la temperatura oral. En este estudio se concluyó que la melatonina previa al entrenamiento nocturno podía disminuir el rendimiento, también en las horas de la mañana, debido a su efecto depresor sobre el sistema nervioso, reduciendo el tiempo de reacción. Sin embargo, en otros momentos podría ser beneficioso, mejorando la capacidad aeróbica y reduciendo el estrés oxidativo [77].

Beck y cols [78], realizaron diversos experimentos con animales que recibieron suplementos de 10 mg melatonina previos a la actividad física, observándose mejoras en el rendimiento, pero no lo suficientemente potente como para impedir o reducir el estado inflamatorio causado por ejercicio intenso. Además, no se encontró evidencia suficiente de que esta suplementación pudiera prevenir significativamente el daño muscular. En cambio, en los animales no ejercitados, la melatonina se asoció con una disminución del daño tisular en el músculo esquelético.

Los efectos de la suplementación de melatonina a una dosis de 20 mg/dl en un periodo de 10 días sobre ratas sometidas a ejercicios exhaustivos, fueron investigados por Borges y cols [75] con el objetivo de determinar el estado inflamatorio y el estrés oxidativo. Se analizaron los biomarcadores de ambos en plasma y músculo antes, durante y tras el ejercicio. Los resultados mostraron que la suplementación de melatonina logró mitigar la inflamación y estrés oxidativo, especialmente en tejido

muscular, lo que puede favorecer una mejor recuperación muscular y, ayuda a reducir los daños provocados por la práctica deportiva.

En el experimento de Brandenberger y cols [76], se administraron suplementos de 5 mg de melatonina antes de una competición de ciclismo para determinar si afectaba positivamente en los resultados, viéndose que el rendimiento no mejoró en comparación con los sujetos a los que se les había dado el placebo, ya que indican que la melatonina ejerce un efecto depresor sobre el sistema nervioso central. Tampoco mejoraron los tiempos de finalización ni la potencia, y no se encontraron diferencias significativas en la temperatura corporal de los ciclistas, ni mejoras en la frecuencia cardiaca ni en la cadencia.

Por otro lado, Stratos y cols [79], reportaron efectos favorables de la suplementación de melatonina a ratas con lesiones musculares. Después de dos semanas de lesión y con una dosis diaria de 10 mg de melatonina, se observaron mejorías en las características biomecánicas del músculo, tanto en la fuerza de contracción como en la tetánica. Estas mejoras se han relacionado a que la melatonina tiene la capacidad de atenuar la infiltración leucocitaria y aumentar el número de células satélite, cuya expansión facilita la recuperación muscular. Además, se le asocian propiedades antiapoptóticas en diversos órganos y sobre el tejido muscular, lo que ayuda a prevenir lesiones en el músculo esquelético. Este estudio concluye que la melatonina podría ser una terapia interesante en la recuperación de lesiones musculares debido a su influencia en las vías de señalización asociadas al proceso apoptótico.

También es necesario mencionar que la suplementación de melatonina podría no ser tan eficaz en situaciones de lesión muscular de mayor gravedad, ya que en estas situaciones es necesario un enfoque integral que incorpore diferentes tratamientos y opciones terapéuticas que mejoren el estado de la lesión. Sin embargo, esto no significa que la melatonina sea menos efectiva en comparación con lesiones de menor grado [80].

6. DISCUSIÓN

Respecto a los cambios fisiológicos y las adaptaciones producidas en el organismo como consecuencia de la práctica deportiva y para entender la forma en que el organismo responde al ejercicio físico, los autores comprobaron los efectos sobre los diferentes sistemas del organismo: sistema cardiaco [5, 8, 9], sistema hormonal [10], sistema inmunitario [21, 22], entre otros. Varios estudios concuerdan en que la actividad física sobre todo de tipo extenuante promueve la generación de radicales libres, específicamente de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, y que en concentraciones adecuadas se asocian a efectos positivos, ya que intervienen en la regulación o control de procesos como el de contracción muscular o la generación de energía [23, 24, 25, 26, 27]. Los autores coinciden en que la acumulación de estas especies por ejercicio físico muy demandante conduce al fenómeno de estrés oxidativo, y en consecuencia favorece el desarrollo de lesiones musculares, aumento de la fatiga, o desarrollo de diferentes patologías [11, 12, 17, 25].

Con relación a la producción de radicales libres, varios trabajos concuerdan que son los ejercicios físicos que superan el 75% de VO_2 máximo, en los que hay mayor producción a causa de la mayor demanda de oxígeno [22, 25]. Las localizaciones de producción de estas especies por el ejercicio físico en el organismo se centran en el músculo esquelético como el principal lugar de producción por ser uno de los tejidos más demandantes de oxígeno durante la práctica [12]; sin embargo, otros autores profundizan un poco más y proponen las mitocondrias de la fibra muscular como principal productor de estas especies, por su papel en la metabolización del oxígeno [23]. Por la dificultad de acceder a los diferentes tejidos y la reactividad de estas especies [12] aparecen diversos enfoques, por lo que el estudio de las fuentes de producción de radicales libres sigue siendo un campo en desarrollo.

Existe un consenso claro en el estudio de las adaptaciones del organismo: si las concentraciones de las especies reactivas son controladas, el organismo puede responder correctamente mediante el sistema de antioxidantes endógeno, evitando daños sobre el tejido muscular y mitigando la fatiga [33]. Mientras que ante el estrés oxidativo a causa de una concentración excesiva de radicales libres, la reactividad y toxicidad de estas supera el efecto protector de los antioxidantes, apareciendo un estado de mayor inflamación, y con ello mayor riesgo a las lesiones e infecciones [28, 34, 36].

En cuanto a los mecanismos de la melatonina, relacionados con la práctica deportiva, los estudios disponibles actualmente, coinciden en que la melatonina, es una hormona con una variedad de funciones beneficiosas más allá de la regulación de los ritmos circadianos [15], como su influencia en el cerebro y estado de ánimo [56], su papel protector del sistema cardiovascular [56, 58, 59], o su influencia sobre la masa corporal [58], y diabetes [58, 60, 61].

Se asocia la mayoría de los efectos beneficiosos de la melatonina sobre el organismo a su papel como antioxidante. La evidencia actual de esta función es muy amplia, y pese a que la mayoría de estudios

coinciden que puede actuar como una molécula antioxidante, especialmente en situaciones de estrés oxidativo causado por el ejercicio físico; existen discrepancias sobre los mecanismos de acción. En primer lugar, los diferentes estudios concuerdan que la melatonina desempeña esta función sobre todo por su papel protector sobre la mitocondria [68], regulando la dinámica mitocondrial y protegiéndola de daños producidos por los radicales libres [46]. En cuanto a la acción directa de la melatonina sobre los ROS y RNS, algunos estudios muestran que es eficaz neutralizando y eliminando el radical hidroxilo, el peróxido de hidrógeno [62] y el óxido nítrico [66, 67]. En otros parece ser insuficiente la acción antioxidante sobre superóxido [64] o peróxido [65].

Por otro lado, el abordaje del mecanismo que estimula la acción de moléculas antioxidantes, u otras especies como las vitaminas C y E, se postula como un campo aún en estudio, pese a eso existe consenso en que la suplementación de melatonina puede potenciar otras enzimas antioxidantes endógenas [63] o estimular la actividad de ciertas vitaminas [46].

En cuanto a los usos y aplicaciones de la melatonina en el organismo, diferentes fuentes abordan el tema ofreciendo una variedad de resultados [15, 16, 51], concordando en la idea de que presenta distintas acciones en varios sistemas del organismo, convirtiéndose en una molécula muy versátil, actuando no solo en la regulación de los ritmos circadianos, y sobre el estrés oxidativo, sino que también se le asocia múltiples beneficios como prevención de la preeclampsia, trastorno por déficit de atención, entre otros.

Respecto a los beneficios de la suplementación de melatonina en el deportista y las condiciones óptimas de su administración, las publicaciones realizadas hasta la fecha ofrecen una diversidad de perspectivas y han arrojado resultados dispares [80]. Además, en la determinación del efecto directo de la actividad física sobre la melatonina existen diferentes posturas y opiniones en los hallazgos, y en ocasiones los resultados parecen ser contradictorios, ya que son muchos los factores que influyen; por ello este estudio sigue siendo una investigación muy compleja y aún en evolución [21, 74]. Los ensayos se han realizado o bien en humanos o en animales, siendo estos últimos mayoritarios.

Los trabajos realizados en animales, utilizaron diferentes metodologías en la valoración de los efectos de la suplementación de melatonina sobre el rendimiento físico o el estrés oxidativo. Un estudio en el que se examinó el efecto de esta suplementación sobre 4 grupos diferentes de ratas en un periodo de 8 semanas de entrenamientos de tipo aeróbico [73], obtuvo que la combinación de ejercicio aeróbico con la suplementación de melatonina consiguió mejorar parámetros de oxidación, así como mejor rendimiento. Sin embargo, Beck y cols [78], encontraron que la melatonina suplementada previa a la realización de ejercicio agudo, podía tener un impacto positivo sobre el rendimiento de los animales estudiados, pero no el suficiente como para prevenir la inflamación ni los daños oxidativos producidos sobre el tejido muscular a causa de ejercicios intensos; además, se documentó que en estos resultados fue muy determinante la intensidad y duración del ejercicio, ya que son variables que modifican los

resultados obtenidos. Así mismo, uno de los experimentos mostró que la melatonina a pesar de no poder prevenir el estado inflamatorio, pudo disminuir uno de los marcadores de daño tisular muscular, así como la creatinina y la urea.

En contraste, Borges y cols [75] observaron un menor nivel de inflamación y estrés oxidativo con la suplementación de 20 mg/dl en ratas, que fueron sometidas a ejercicios de alta intensidad durante 10 días. Así mismo, en la intervención de Stratos y cols [79], en la que se recuperó la función muscular en ratas lesionadas, tras un periodo de dos semanas con una administración de 10 mg de melatonina diarios, se concluyó que la suplementación de esta puede ser una forma de terapia interesante en el marco de recuperación de lesiones.

En cuanto a los estudios realizados en humanos, también ofrecieron diferencias en los resultados obtenidos. El ensayo de Bentley y cols [27] obtuvo que la ingesta de melatonina previa al entrenamiento no ocasionó ninguna mejora significativa, en cambio, previa a dormir (10 mg) consiguió mitigar el estado inflamatorio y la fatiga del entrenamiento del día posterior. La intervención de Almendros-Ruíz y cols [77] reportaron tras la administración de suplementos de 5 a 8 mg, 30 minutos o 1 hora previos al entrenamiento de fútbol, disminución en el rendimiento deportivo, reducción del estado inflamatorio y del estrés oxidativo. También se indicó en aquellos individuos suplementados previo a un entrenamiento nocturno, un menor rendimiento y ejecución del entrenamiento. Se concluyó que el mejor momento para tomar la melatonina sería después del ejercicio, ya que podría ofrecer más beneficios en la recuperación muscular y reducción de la fatiga; y con dosis de entre 0.5 a 5 mg de melatonina aparecían efectos beneficiosos, y mayores dosis, se asociaron a menor rendimiento, así como otros efectos adversos.

Por último, en el experimento de Brandenberger y cols [76] con suplementos de 5 mg administrados previamente a una competición de ciclismo, no se observaron mejorías en el rendimiento deportivo, ni en la mitigación del daño oxidativo.

La literatura científica actual ofrece una diversidad de resultados y conclusiones, algunas contradictorias sobre el papel de la melatonina en el rendimiento deportivo y las lesiones musculares. Este panorama se ve complicado por las diferentes metodologías de estudio y la heterogeneidad de los sujetos estudiados [80]. Muchos de los ensayos son realizados en animales [75, 78, 79], lo que puede no reflejar el efecto directo de esta suplementación, y así poder extrapolarlo a sujetos deportistas humanos.

Por otro lado, se destaca el momento de administración del suplemento debido a que su administración previa al entrenamiento o competición no ofrece mejoras en el rendimiento [76], sin embargo, tomarlo antes de dormir, podría mitigar la fatiga provocada por el entrenamiento del día, además de proteger frente al impacto del estrés oxidativo ocasionado en próximos entrenamientos [77].

Ante la diversidad de resultados que no muestran mejorías sobre el rendimiento, e incluso reducciones, varios autores coinciden en que la melatonina podría estar ejerciendo un efecto depresor sobre el sistema nervioso central, lo que ralentiza el tiempo de reacción, y peor adaptación al ejercicio [76]. En contraste, algunos autores que relacionan un efecto positivo tras la suplementación de melatonina, lo asocian no solo a su papel antioxidante, sino también a su poder regulador de los ritmos circadianos, que favorece un mejor descanso y recuperación muscular, y con ello puede ejercer un efecto protector sobre el daño oxidativo y la fatiga [27].

Factores como la duración de las intervenciones, el tipo de ejercicio físico y las poblaciones analizadas influyen considerablemente en los resultados y conclusiones obtenidas. Es importante destacar que muchos de los estudios se han realizado sobre animales, esto limita la aplicabilidad directa de los, resultados obtenidos en la población humana [73, 75, 78, 79], aunque brindan información valiosa. Esta limitación sugiere la necesidad de llevar a cabo más ensayos en seres humanos, que permita obtener resultados concluyentes y aplicables en la práctica clínica y deportiva. Además, se ha demostrado que la melatonina es segura y no presenta una toxicidad significativa, lo que respalda su potencial terapéutico sobre humanos [80].

Otra de las limitaciones que se extraen de esta revisión es la variabilidad contextual de los sujetos analizados, especialmente en términos de hábitos de vida como la dieta y actividad física, lo cual complica la evaluación del potencial efecto antioxidante de la melatonina frente al estrés oxidativo generado por el ejercicio físico. Es crucial reconocer que, en entornos con hábitos saludables, y mayores factores protectores asociados, la melatonina podría evidenciar efectos más positivos. En el caso del estudio de Almendros-Ruiz y cols [77], sí se mencionó que en los individuos analizados (futbolistas), los hábitos de vida eran más saludables, ya que las dietas eran controladas, y ello podía influir sobre el efecto protector de la melatonina. En cambio, en un contexto donde predominen más daños, como es el caso de lesiones de mayor grado, la melatonina puede parecer menos efectiva, sin embargo, es crucial abordar su efecto terapéutico dentro de un marco integral que considere diversas terapias que contribuyan a la recuperación de las lesiones [80].

7. CONCLUSIONES

1. Existe estrecha relación entre la práctica deportiva y la generación de radicales libres, siendo beneficiosos cuando sus niveles se mantienen dentro de parámetros adecuados, mientras que su excesivo incremento conduce a estrés oxidativo, y tiene efectos perjudiciales sobre tejidos y órganos del deportista, especialmente sobre tejido muscular, impidiendo una correcta recuperación y favoreciendo el desarrollo de lesiones.
2. La melatonina es una hormona con potente acción antioxidante, a consecuencia de sus mecanismos de protección del daño oxidativo sobre la mitocondria, eliminando o neutralizando radicales libres, potenciando la acción de enzimas antioxidantes o estimulando la actividad antioxidante de otras especies.
3. Se ha determinado que la melatonina exhibe una versatilidad de aplicaciones clínicas, como protector del sistema cardiovascular, regulador hormonal, prevención de la apoptosis y regulador del metabolismo de la glucosa; lo que también podría ser favorable en la actividad deportiva.
4. La suplementación de melatonina se ha asociado a mejoras en el rendimiento deportivo, con disminución de la fatiga muscular, del riesgo de lesiones y menor efecto del estrés oxidativo, a consecuencia de la regulación de los ritmos circadianos, que contribuyen a mejorar el descanso.
5. La seguridad en su uso y diversidad de funciones de la melatonina, la convierten en un suplemento con múltiples acciones, cuyos mayores beneficios se observan en dosis comprendidas entre 0.5 a 5 mg, constituyéndose en una valiosa ayuda ergogénica en el rendimiento deportivo.
6. Las ventajas de la suplementación de melatonina en el deporte, no están completamente consolidadas, debido a la variabilidad en los trabajos de investigación, especialmente por las diferentes metodologías empleadas; por lo que es prioritario desarrollar más ensayos clínicos con deportistas de diversas disciplinas, que permitan definir los parámetros que brinden los resultados que avalen su uso.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. S Oliveira J, Gilbert S, Pinheiro MB, Tiedemann A, Macedo LB, Maia L, et al. Effect of sport on health in people aged 60 years and older: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med*. Febrero de 2023;57(4):230-6.
2. Alpert JS. Exercise Is Just as Important as Your Medication. *Am J Med*. Octubre de 2014;127(10):897-8.
3. Eime RM, Young JA, Harvey JT, Charity MJ, Payne WR. A systematic review of the psychological and social benefits of participation in sport for adults: informing development of a conceptual model of health through sport. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2013;10(1):135.
4. S Oliveira J, Gilbert S, Pinheiro MB, Tiedemann A, Macedo LB, Maia L, et al. Effect of sport on health in people aged 60 years and older: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med*. febrero de 2023;57(4):230-6.
5. Rowe GC, Safdar A, Arany Z. Running Forward: New Frontiers in Endurance Exercise Biology. *Circulation*. 18 de febrero de 2014;129(7):798-810.
6. Madrazo JA, Kelly DP. The PPAR trio: Regulators of myocardial energy metabolism in health and disease. *J Mol Cell Cardiol*. junio de 2008;44(6):968-75.
7. Scarpulla RC. Transcriptional Paradigms in Mammalian Mitochondrial Biogenesis and Function. *Physiol Rev*. abril de 2008;88(2):611-38.
8. DeMaria AN, Neumann A, Lee G, Fowler W, Mason DT. Alterations in ventricular mass and performance induced by exercise training in man evaluated by echocardiography. *Circulation*. febrero de 1978;57(2):237-44.
9. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, Guasch E, Shi Y, Tardif JC, et al. Cardiac Arrhythmogenic Remodeling in a Rat Model of Long-Term Intensive Exercise Training. *Circulation*. enero de 2011;123(1):13-22.
10. Flores-Zamora AC, Rodríguez-Cedeño EM, Rodríguez-Blanco Y. Adaptaciones fisiológicas al entrenamiento concurrente de la resistencia con la fuerza muscular (revisión). *Olimpia* [Internet]. 2017 [citado 10 mayo 2024];14(42): 119-29. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6210635>
11. Powers SK, Nelson WB, Hudson MB. Exercise-induced oxidative stress in humans: Cause and consequences. *Free Radic Biol Med*. Septiembre de 2011;51(5):942-50.
12. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production. *Physiol Rev*. Octubre de 2008;88(4):1243-76.
13. McArdle F, Spiers S, Aldemir H, Vasilaki A, Beaver A, Iwanejko L, et al. Preconditioning of skeletal muscle against contraction-induced damage: the role of adaptations to oxidants in mice. *J Physiol*. Noviembre de 2004;561(1):233-44.

14. Westerblad H, Allen DG, Lännergren J. Muscle Fatigue: Lactic Acid or Inorganic Phosphate the Major Cause? *Physiology*. Febrero de 2002;17(1):17-21.
15. Farouk Aly H, Zaki Rizk M. Melatonin and Its Indisputable Effects on the Health State [Internet]. *Melatonin - Molecular Biology, Clinical and Pharmaceutical Approaches*. IntechOpen; 2018. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.79817>
16. Minich DM, Henning M, Darley C, Fahoum M, Schuler CB, Frame J. Is Melatonin the “Next Vitamin D”? A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. *Nutrients*. 22 de septiembre de 2022;14(19):3934.
17. Galván C de T, Barrilao RG, García MC, Ochoa J. Antioxidantes y ejercicio físico: funciones de la melatonina. *Rev Andal Med Deporte*. 2008;1(2):61-72.
18. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJM, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature’s most versatile biological signal? *FEBS J*. Julio de 2006;273(13):2813-38.
19. Scheer FAJL, Van Montfrans GA, Van Someren EJW, Mairuhu G, Buijs RM. Daily Nighttime Melatonin Reduces Blood Pressure in Male Patients With Essential Hypertension. *Hypertension*. Febrero de 2004;43(2):192-7.
20. Prunet-Marcassus B, Desbazeille M, Bros A, Louche K, Delagrangé P, Renard P, et al. Melatonin Reduces Body Weight Gain in Sprague Dawley Rats with Diet-Induced Obesity. *Endocrinology*. Diciembre de 2003;144(12):5347-52.
21. Kruk J, Aboul-Enein BH, Duchnik E. Exercise-induced oxidative stress and melatonin supplementation: current evidence. *J Physiol Sci*. Diciembre de 2021;71(1):27.
22. Di Meo S, Napolitano G, Venditti P. Mediators of Physical Activity Protection against ROS-Linked Skeletal Muscle Damage. *Int J Mol Sci*. 20 de junio de 2019;20(12):3024.
23. Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas RDCG, De Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev Nutr*. Agosto de 2010;23(4):629-43.
24. Canals Garzón C. Capacidad antioxidante del organismo frente al ejercicio físico y su modificación mediante ayudas ergogénicas [tesis doctoral]. Granada (España): Universidad de Granada; 2022.
25. Rodríguez Pérez ML, Camejo Expósito M. Consideraciones sobre la relación ejercicio físico-estrés oxidativo. *Podium*. 2018;13(1):88-93.
26. Cordeiro Maluf J, Sepúlveda-Loyola W, Tricanico Maciel RP, Carvalho G, Pereira PS, Suziane Probst V. Correlación entre actividad física en la vida diaria y biomarcadores de estrés oxidativo y metabólicos en adultos mayores. *Rev Médicas UIS*. 10 de mayo de 2020;33(1):13-9.
27. Bentley DJ, Ackerman J, Clifford T, Slattery KS. Acute and Chronic Effects of Antioxidant Supplementation on Exercise Performance. En: Lamprecht M, editor. *Antioxidants in Sport Nutrition*. Boca Ratón (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2015. Chapter 9.

28. Busquets Cortés C. Actividad física y estrés oxidativo: efectos sobre la dinámica mitocondrial y marcadores de inflamación [tesis doctoral]. Palma de Mallorca: Universidad de las Islas Baleares; 2018.
29. Blanco García FJ, de Toro FJ, Galdo Fernández F. El óxido nítrico y el cartílago auricular. *Rev Esp Reumatol*. 2000;27(3):99-106.
30. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev*. 2010;4(8):118.
31. Fernández Marín A. Función protectora de la melatonina durante el ejercicio físico [Trabajo Fin de Grado]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2021. [Citado 10 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/111273>
32. Sachdev S, Davies KJA. Production, detection, and adaptive responses to free radicals in exercise. *Free Radic Biol Med*. Enero de 2008;44(2):215-23.
33. Pillon NJ, Bilan PJ, Fink LN, Klip A. Cross-talk between skeletal muscle and immune cells: muscle-derived mediators and metabolic implications. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 1 de marzo de 2013;304(5):E453-65.
34. Schoenfeld BJ. Does Exercise-Induced Muscle Damage Play a Role in Skeletal Muscle Hypertrophy? *J Strength Cond Res*. Mayo de 2012;26(5):1441-53.
35. Chen TC, Lin KY, Chen HL, Lin MJ, Nosaka K. Comparison in eccentric exercise-induced muscle damage among four limb muscles. *Eur J Appl Physiol*. Febrero de 2011;111(2):211-23.
36. Gleeson M. Immune function and exercise. *Eur J Sport Sci*. Septiembre de 2004;4(3):52-66.
37. Pura Terrado Quevedo S, Barthelemy Vidaillet A, Valls Álvarez M, Armand Lorié O, Fernández Ortega M. Radicales libres y defensas antioxidantes. *Rev Inf Cient*. 2003;37(1):1-12.
38. Dickinson DA, Forman HJ. Glutathione in Defense and Signaling: Lessons from a Small Thiol. *Ann N Y Acad Sci*. Noviembre de 2002;973(1):488-504.
39. Meister A, Anderson M.E. Glutathione. *An Rev of Biochem* [Internet].1983 [citado 10 mayo 2024];52:711-760.Disponible en: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev.bi.52.070183.003431>
40. Leeuwenburgh C, Hollander J, Leichtweis S, Griffithd M, Gore M, Ji LL. Adaptations of glutathione antioxidant system to endurance training are tissue and muscle fiber specific. *Am Jour of Physiol-Reg, Integr and Compar Physiol* [Internet]. 1997 [citado 10 mayo 2024];272(1): 363-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9039030/>
41. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Benth Sci* [Internet]. 2005 [citado 10 mayo 2024];11(32): 4145-51. Disponible en: <https://www.eurekaselect.com/article/5484>
42. Hellsten Y, Tullson PC, Richter EA, Bangsbo J. Oxidation of urate in human skeletal muscle during exercise. *Free Radic Biol Med*. Enero de 1997;22(1-2):169-74.

43. Rosenfeldt F, Hilton D, Pepe S, Krum H. Systematic review of effect of coenzyme Q 10 in physical exercise, hypertension and heart failure. *BioFactors*. Enero de 2003;18(1-4):91-100.
44. Quistorp B, Chance B. Effects of Oral Supplementation of Coenzyme Q10 on ³¹P-NMR Detected Skeletal Muscle Energy Metabolism in Middle-aged Post-polio Subjects and Normal Volunteers. *Molec Aspects Med*. 1997;18(supplement): 291-298.
45. Stocker R, Glazer AN, Ames BN. Antioxidant activity of albumin-bound bilirubin. *Proc Natl Acad Sci*. Agosto de 1987;84(16):5918-22.
46. Chitimus DM, Popescu MR, Voiculescu SE, Panaitescu AM, Pavel B, Zagrean L, et al. Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease. *Biomolecules*. 20 de agosto de 2020;10(9):1211.
47. Clemente-Suárez VJ, Bustamante-Sánchez Á, Mielgo-Ayuso J, Martínez-Guardado I, Martín-Rodríguez A, Tornero-Aguilera JF. Antioxidants and Sports Performance. *Nutrients*. 18 de mayo de 2023;15(10):2371.
48. Janero DR. Therapeutic potential of vitamin E in the pathogenesis of spontaneous atherosclerosis, *Free Radical Biology and Medicine*. Elsevier [Internet]. 1991 [citado 10 mayo 2024];11(1):129-44. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0891584991901937?via%3Dihub>
49. Jackson MJ, Khassaf M, Vasilaki A, McArdle F, McArdle A. Vitamin E and the Oxidative Stress of Exercise. *Ann N Y Acad Sci*. Diciembre de 2004;1031(1):158-68.
50. Higgins M, Izadi A, Kaviani M. Antioxidants and Exercise Performance: With a Focus on Vitamin E and C Supplementation. *Int J Environ Res Public Health*. 15 de noviembre de 2020;17(22):8452.
51. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O. Melatonina en los trastornos de sueño. *Neurología*. Septiembre de 2022;37(7):575-85.
52. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients*. 30 de septiembre de 2021;13(10):3480.
53. Zhdanova IV, Geiger DA, Schwagerl AL, Leclair OU, Killiany R, Taylor JA, et al. Melatonin promotes sleep in three species of diurnal nonhuman primates. *Physiol Behav*. Abril de 2002;75(4):523-9.
54. Cecon E, Oishi A, Jockers R. Melatonin receptors: molecular pharmacology and signalling in the context of system bias. *Br J Pharmacol*. Agosto de 2018;175(16):3263-80.
55. Dubocovich ML. Melatonin receptors: Role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Med*. Diciembre de 2007;8:34-42.
56. Pandiperumal S, Trakht I, Srinivasan V, Spence D, Maestroni G, Zisapel N, et al. Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol*. Julio de 2008;85(3):335-53.

57. Professional CCM. Circadian rhythm Sleep Disorders [Internet]. Cleveland Clinic. Disponible en: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/12115-circadian-rhythm-disorders>
58. Ahmad SB, Ali A, Bilal M, Rashid SM, Wani AB, Bhat RR, et al. Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders. *Cell Mol Neurobiol*. Agosto de 2023;43(6):2437-58.
59. Simko F, Pechanova O. Potential roles of melatonin and chronotherapy among the new trends in hypertension treatment. *J Pineal Res*. Septiembre de 2009;47(2):127-33.
60. Mason IC, Qian J, Adler GK, Scheer FAJL. Impact of circadian disruption on glucose metabolism: implications for type 2 diabetes. *Diabetologia*. Marzo de 2020;63(3):462-72.
61. Hajam YA, Rai S. Melatonin and insulin modulates the cellular biochemistry, histoarchitecture and receptor expression during hepatic injury in diabetic rats. *Life Sci*. Diciembre de 2019;239:117046.
62. Allegra M, Reiter RJ, Tan D -X., Gentile C, Tesoriere L, Livrea MA. The chemistry of melatonin's interaction with reactive species. *J Pineal Res*. Enero de 2003;34(1):1-10.
63. Reiter RJ, Tan DX, Mayo JC, Sainz RM, Leon J, Czarnocki Z. Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans. *Acta Biochim Pol*. 31 de diciembre de 2003;50(4):1129-46.
64. Marshall KA, Reiter RJ, Poeggeler B, Aruoma OI, Halliwell B. Evaluation of the antioxidant activity of melatonin in vitro. *Free Radic Biol Med*. Enero de 1996;21(3):307-15.
65. Pieri C, Marra M, Moroni F, Recchioni R, Marcheselli F. Melatonin: A peroxyl radical scavenger more effective than vitamin E. *Sci Dir*. 1994;55(15):271-76.
66. Blanchard B, Pompon D, Ducrocq C. Nitrosation of melatonin by nitric oxide and peroxynitrite. *J Pineal Res*. Octubre de 2000;29(3):184-92.
67. Mahal HS, Sharma HS, Mukherjee T. Antioxidant properties of melatonin: a pulse radiolysis study. *Free Radic Biol Med*. Marzo de 1999;26(5-6):557-65.
68. Tan DX, Manchester L, Qin L, Reiter R. Melatonin: A Mitochondrial Targeting Molecule Involving Mitochondrial Protection and Dynamics. *Int J Mol Sci*. 16 de diciembre de 2016;17(12):2124.
69. Meng X, Li Y, Li S, Zhou Y, Gan RY, Xu DP, et al. Dietary Sources and Bioactivities of Melatonin. *Nutrients*. 7 de abril de 2017;9(4):367.
70. Iriti M, Varoni EM, Vitalini S. Melatonin in traditional Mediterranean diets: Melatonin in Mediterranean plant foods. *J Pineal Res*. Mayo de 2010;no-no.
71. Bonnefont-Rousselot D, Collin F. Melatonin: Action as antioxidant and potential applications in human disease and aging. *Toxicology*. Noviembre de 2010;278(1):55-67.
72. Savage RA, Zafar N, Yohannan S, Miller JMM. Melatonin [Internet]. StatPearls - NCBI Bookshelf. 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534823/>

73. Rastegar Moghaddam Mansouri M, Abbasian S, Khazaie M. Melatonin and Exercise: Their Effects on Malondialdehyde and Lipid Peroxidation [Internet]. Melatonin - Molecular Biology, Clinical and Pharmaceutical Approaches. IntechOpen; 2018. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.79561>
74. Escames G, Ozturk G, Baño-Otálora B, Pozo MJ, Madrid JA, Reiter RJ, et al. Exercise and melatonin in humans: reciprocal benefits. *J Pineal Res.* Enero de 2012;52(1):1-11.
75. Borges LDS, Dermargos A, Junior EPDS, Weimann E, Lambertucci RH, Hatanaka E. Melatonin decreases muscular oxidative stress and inflammation induced by strenuous exercise and stimulates growth factor synthesis. *J Pineal Res.* Marzo de 2015;58(2):166-72.
76. Brandenberger KJ, Ingalls CP, Rupp JC, Doyle JA. Consumption of a 5-mg Melatonin Supplement Does Not Affect 32.2-km Cycling Time Trial Performance. *J Strength Cond Res.* Octubre de 2018;32(10):2872-7.
77. Almendros-Ruiz A, Lopez-Moro A, Conde-Pipò J, Santalla A, Requena B, Mariscal-Arcas M. The Effects of Melatonin Supplementation on Professional Football Player Performance: A Systematic Review. *Nutrients.* 21 de octubre de 2023;15(20):4467.
78. Beck WR, Botezelli JD, Pauli JR, Ropelle ER, Gobatto CA. Melatonin Has An Ergogenic Effect But Does Not Prevent Inflammation and Damage In Exhaustive Exercise. *Sci Rep.* 16 de diciembre de 2015;5(1):18065.
79. Stratos I, Richter N, Rotter R, Li Z, Zechner D, Mittlmeier T, et al. Melatonin restores muscle regeneration and enhances muscle function after crush injury in rats. *J Pineal Res.* Enero de 2012;52(1):62-70.
80. Maarman GJ, Reiter RJ. Melatonin therapy for blunt trauma and strenuous exercise: A mechanism involving cytokines, NFκB, Akt, MAF BX and MURF-1. *J Sports Sci.* 18 de agosto de 2018;36(16):1897-901.