

# Fátima Intriago-TFM.pdf

*by* Fátima Rossana INTRIAGO BERMÚDEZ

---

**Submission date:** 24-Jul-2025 12:38PM (UTC+0200)

**Submission ID:** 2719875670

**File name:** F\_C3\_A1tima\_Intriago-TFM.pdf (517.59K)

**Word count:** 8405

**Character count:** 49765

**“Impacto de suplementación con  
melatonina en la hiperfagia del Síndrome de  
Prader Willi: Regulador de grelina, orexina y  
sensibilidad a la leptina”**

**<sup>1</sup>TRABAJO FIN DE MÁSTER**

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN  
NUTRICIÓN CLÍNICA**

Autora: **Dña. Fátima Intriago Bermúdez**

Tutor/a: **Dra. Marina Cambor Murube**

Curso académico: 2024-2025

*Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica – 2024/25  
Dña. Fátima Intriago Bermúdez*

## INDICE

12	ABREVIATURAS.....	4
	RESUMEN.....	5
	PALABRAS CLAVES.....	5
	ABSTRACT.....	6
	KEYWORDS.....	6
1.	INTRODUCCIÓN.....	7
1.1.	Fisiopatología.....	7
1.2	Etapas clínicas- nutricionales.....	8
1.3	Diagnóstico.....	9
1.4	Tratamiento.....	9
1.5	Hiperfagia.....	10
1.6	Complicaciones de la hiperfagia: más allá de la obesidad.....	11
1.7	Melatonina.....	12
1.8	Justificación.....	12
5	2. OBJETIVOS.....	13
2.1	Objetivo general:.....	13
2.2	Objetivos específicos:.....	13
3.	DISEÑO Y METODOLOGIA.....	13
3.1	Tipo de estudio.....	13
3.2	Población de estudio.....	14
3.3	Criterios de inclusión y exclusión.....	14
3.3.1	Criterios de inclusión.....	14
3.3.2	Criterios de exclusión.....	14
3.4	Recogida de datos.....	14
3.5	Variables.....	15
3.5.1	Variable principal.....	15
3.5.2	Variables resultado.....	15
3.5.3	Variables de confusión.....	16
3.6	Intervención.....	16
3.7	Análisis estadísticos.....	17
3.8	Limitaciones.....	17
3.9	Consideraciones éticas.....	18
3.10	Organización del proyecto de investigación.....	18
3.10.1	Equipo de trabajo.....	18

3.10.2 Cronograma.....	19
3.11 Presupuesto.....	22
1 4. RESULTADOS ESPERADOS Y DISCUSIÓN.....	22
4.1 Efecto de la melatonina sobre los niveles de grelina y orexina. ....	22
3 4.2 Efecto de la melatonina sobre los niveles de leptina. ....	23
5. APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS .....	23
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. ....	25
7. ANEXOS .....	29
6.1 Anexo I. Cuestionario Dykens.....	29
6.2 Anexo II. Cuestionario de conducta alimentario. ....	31
6.3 Anexo III. Entrevista sobre el Uso de Melatonina. ....	31

## **ABREVIATURAS**

**ASS:** Análogos de somastatina

**BP1:** Punto de ruptura proximal

**BP2:** Punto de ruptura proximal distinto

**BP3:** Punto de ruptura distal

**FLI:** Free leptin index (índice de leptina libre)

**GH:** Hormona de crecimiento

**MT1:** Receptor melatoninérgico tipo 1

**MT2:** Receptor melatoninérgico tipo 2

**PYY:** Péptido yy

**sOBr:** Receptor soluble de leptina

**SPW:** <sup>14</sup> Síndrome de Prader Willi

## RESUMEN

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es un trastorno genético causado por la falta de expresión de los genes *paternos*, caracterizado por discapacidad intelectual y afectación multisistémica. Su manifestación más distintiva es la hiperfagia, atribuida a una disfunción hipotalámica que provoca la ausencia de sensación de saciedad (1–3).

La fisiopatología de esta hiperfagia no está completamente aclarada, aunque se asocia a desequilibrios hormonales, como niveles elevados de grelina, resistencia a la leptina e hiperactividad de las orexinas (4–7).

La melatonina, una hormona con múltiples funciones en el organismo, ha mostrado en estudios preclínicos la capacidad de influir en las hormonas que regulan el apetito, modulando la grelina, la leptina y la orexina, lo que sugiere un potencial para controlar la hiperfagia en pacientes con SPW (8–13).

Este estudio buscará evaluar el efecto de la suplementación con melatonina en los niveles hormonales y la hiperfagia en adultos con SPW. Para ello, se llevará a cabo un ensayo clínico experimental, prospectivo, longitudinal, aleatorizado y controlado, que incluirá tres grupos: dos experimentales con diferentes duraciones de tratamiento con melatonina (12 y 36 semanas) y un grupo control con placebo. Se medirán los niveles hormonales mediante análisis de sangre y técnicas ELISA, así como el cuestionario de hiperfagia de Dykens para medir el comportamiento alimentario.

Se espera que la melatonina, al modular las hormonas involucradas en la regulación del apetito, contribuya a reducir la hiperfagia. Si se confirma su eficacia, esta intervención podría representar una estrategia terapéutica segura, accesible y no invasiva, mejorando la calidad de vida de los pacientes y aliviando la carga de sus cuidadores.

## PALABRAS CLAVES

Síndrome de Prader-Willi; hiperfagia; grelina; leptina; orexina; melatonina

## **ABSTRACT**

Prader-Willi syndrome (PWS) is a genetic disorder caused by the lack of expression of paternal genes, characterized by intellectual disability and multisystem involvement. Its most distinctive manifestation is hyperphagia, attributed to a hypothalamic dysfunction that results in the absence of satiety (1–3).

The pathophysiology of this hyperphagia is not fully elucidated, although it is associated with hormonal imbalances, such as elevated ghrelin levels, leptin resistance and orexin hyperactivity (4–7).

Melatonin, a hormone with multiple functions in the body, has shown in preclinical studies the ability to influence hormones that regulate appetite, modulating ghrelin, leptin and orexin, suggesting a potential to control hyperphagia in PWS (8–13).

This study will seek to evaluate the effect of melatonin supplementation on hormone levels and hyperphagia in adults with PWS. For this purpose, an experimental, prospective, longitudinal, randomized and controlled clinical trial will be conducted, including three groups: two experimental groups with different durations of melatonin treatment (12 and 36 weeks) and a placebo control group. Hormone levels will be measured by blood tests and ELISA techniques, as well as the Dykens hyperphagia questionnaire to measure eating behavior.

It is expected that melatonin, by modulating hormones involved in appetite regulation, will contribute to reducing hyperphagia. If its efficacy is confirmed, this intervention could represent a safe, accessible and non-invasive therapeutic strategy, improving the quality of life of patients and alleviating the burden on their caregivers.

## **KEYWORDS**

Prader-Willi syndrome; hyperphagia; ghrelin; leptin; orexin; melatonin.

## 1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es un trastorno genético caracterizado por discapacidad intelectual y afectación de múltiples sistemas del cuerpo. Se origina debido a la ausencia o desactivación de genes paternos en la región del cromosoma 15 (q11-q13) o por disomía 15 materna (1,2). Por lo general, no se trata de una condición hereditaria, sino que surge debido a una mutación espontánea. Por ello, la probabilidad de que se repita dentro de la familia es casi nula (3).

Tiene una prevalencia de 1 por cada 10.000 a 30.000 nacidos vivos, afectando así entre 350.000 y 400.000 personas, tanto a hombres como mujeres a nivel mundial(14,15) y cursa con manifestaciones clínicas desde la infancia, como hipotonía severa, succión débil, retraso en el crecimiento, manos y pies pequeños, hipogonadismo con desarrollo genital reducido y rasgos faciales característicos. Además, una disfunción hipotalámica que explica la dificultad para regular la temperatura corporal, un umbral elevado para el dolor, apneas centrales del sueño y deficiencias hormonales, como el déficit de la hormona del crecimiento (GH) y las gonadotropinas (1,3) aunque la característica más distintiva es la hiperfagia extrema y la ausencia de sensación de saciedad, lo que lleva a las personas con SPW a buscar comida de manera compulsiva y a ingerir cualquier alimento. Lo que provocaría con el tiempo una obesidad mórbida junto con diversas comorbilidades (14).

Se estima que entre el 82 % y el 98 % de las personas con síndrome de Prader-Willi presentan sobrepeso u obesidad. Además, su esperanza de vida disminuye, con una tasa de mortalidad aproximada del 3 % anual en esta población (16).

### 1.1. Fisiopatología.

El síndrome de Prader-Willi ocurre debido a la falta de expresión de los genes paternos activos en la región q11.2-q13 del cromosoma 15 (15) y se clasifica en dos tipos según el tamaño.

La delección de tipo I en la región 15q11-q13 es la más extensa, con un tamaño aproximado de 6 Mb, y abarca tanto el punto de ruptura proximal (BP1) como el punto de ruptura distal (BP3). Por su parte, la delección de tipo II es algo más pequeña e incluye un punto de ruptura proximal distinto (BP2) y el punto de ruptura distal (BP3) (2, 15).

Por otro lado, el SPW también se podría presentar por una disomía materna, en la que los dos cromosomas 15 provienen de la madre, se desactivan debido a factores epigenéticos por metilación (17). Cabe mencionar que, las mujeres de mayor edad



11 tienen un mayor riesgo de tener un hijo con síndrome de Prader-Willi y disomía materna del cromosoma 15, en comparación con aquellas que tienen la delección típica (2).

El SPW es complejo y se caracteriza por un desarrollo anormal del hipotálamo, dicho defecto explicaría el fenotipo de este trastorno (18).

### 1.2 Etapas clínicas- nutricionales.

El síndrome de Prader-Willi cuenta con dos etapas clínicas. En la primera etapa la mayoría de los recién nacidos presentan una hipotonía severa, lo que provoca succión débil, dificultades para alimentarse, y un embarazo caracterizado por una actividad fetal reducida (19). En la segunda etapa, durante la infancia, los problemas de alimentación y la hipotonía continúan, acompañados de una disminución de la masa y fuerza muscular, retraso en el desarrollo, desequilibrio en la regulación de la temperatura corporal y deficiencia de la hormona del crecimiento, lo que provoca baja estatura y un tamaño reducido de manos y pies (2,15). Cuando alcanza la etapa preescolar, comienzan a manifestarse alteraciones en el comportamiento, entre las cuales se incluyen rigidez, berrinches y pataletas difíciles de controlar, un aumento en el interés por la comida, que con el tiempo lleva a la segunda etapa que conlleva a episodios de hiperfagia y por consiguiente si no se controla, el desarrollo de obesidad (2,19).

En 2011 se identificaron 7 fases nutricionales en base a la evolución natural de la enfermedad, de las cuales las fases 1 y 2 cuentan con subfases (tabla1) con el fin de conocer mejor la fisiopatología de la enfermedad y atenuar el riesgo de obesidad (20).

Tabla 1: Fases nutricionales del síndrome de Prader-Willi (adaptado de Miller et al, 2011)

FASE	CARACTERÍSTICAS
Fase 0 (útero)	Disminución de los movimientos fetales Alteraciones tanto en el peso y talla
Fase 1 (nacimiento)	Hipotonía, sin obesidad
Fase 1A (hasta los 9 meses)	Ayuda para alimentarse Apetito disminuido Retardo en el crecimiento
Fase 1B (9- 25 meses)	Crecimiento y apetito normal Sin necesidad de ayuda para alimentarse
Fase 2	Aumento del peso
Fase 2 A (2,1-4,5 años)	El aumento de peso con apetito apropiado para la edad

<sup>13</sup> Fase 2B (4,5- 8 años)	Persiste el aumento de peso, pero con aumento del apetito Preocupación por la comida
Fase 3 (8 años – edad adulta)	Hiperfagia
Fase 4 (edad adulta)	Apetito controlable en ciertos casos

Aunque en la fase 4 el apetito tiende a disminuir, algunas personas con SPW en edad adulta no alcanzan esta etapa, además el avance de las fases nutricionales provoca en la mayoría de los casos condiciones endocrinas que lleva a comorbilidades a lo largo de la vida (21).

### 1.3 Diagnóstico.

El diagnóstico temprano del SPW se hace mediante la identificación de signos clínicos al nacer por medio de los Criterios de Holm. Dichos criterios se basan en la edad y se estructuran según la frecuencia de diferentes manifestaciones clínicas, se dividen en mayores y menores, se asignan un punto a cada criterio mayor y medio punto a los menores. En niños menores de 3 años, se requieren un mínimo de cinco puntos y de esos, tres deben pertenecer a la categoría de criterios mayores. En cuanto a los niños mayores de 3 años, el requisito aumenta a ocho puntos, con al menos cuatro provenientes de los criterios mayores (2,3).

<sup>4</sup> Los criterios mayores incluyen un hipotonía neonatal e infantil, problemas para alimentarse y retraso del crecimiento en los primeros años de vida, aumento de peso a partir del primer año. También es característico rasgos faciales típicos del síndrome (ojos almendrados, boja hacia abajo), hipogonadismo, retraso en el desarrollo, deficiencia intelectual e hiperfagia (3).

Como criterios menores destaca disminución de movimientos fetales, patrones conductuales, alteraciones del sueño como la apnea y baja estatura. Además, manos y pies pequeños, hiperpigmentación, anomalías oculares, presencia de saliva espesa y viscosa, dificultades de la articulación del habla y pellizco repetitivo de la piel (2).

Aunque los criterios de Holm son de gran interés, los avances en las pruebas genéticas aseguran un mejor diagnóstico para el SPW. Entre las pruebas genéticas utilizadas se encuentran el análisis de metilación del ADN, así como la detección de deleciones u otras anomalías en el cromosoma 15 (2).

### 1.4 Tratamiento.

Actualmente, no hay un medicamento único que pueda tratar o curar este trastorno genético. El tratamiento incluye la administración de hormona de crecimiento, esteroides sexuales, hormona tiroidea y glucocorticoides cuando se presentan deficiencia (2), además de cirugía bariátrica en caso de presentar obesidad (21).

La hormona de crecimiento es el tratamiento más utilizado. Aunque no disminuye la hiperfagia, contribuye a mejorar la calidad de vida al aumentar la fuerza y a reducir el índice de masa corporal, especialmente cuando se combina con una dieta controlada (22) no obstante este tratamiento puede aumentar los niveles de glucosa en ayunas, aunque no representa un riesgo a desarrollar diabetes (4).

Para el manejo del peso, las medidas dietéticas y la consulta temprana con un endocrinólogo pediátrico, así como ayuda psicológica son aspectos para considerar como tratamiento a la hiperfagia (3). Debido a que hasta la fecha no existe medicamento que ayude con la hiperfagia en estos pacientes, múltiples ensayos clínicos enfocados en encontrar un fármaco han terminado cancelando dichos estudios por efectos secundarios como trombosis (14). De manera que, es necesario evaluar la eficacia a largo plazo de cada medida terapéutica que exista.

Se ha comprobado que <sup>4</sup> los niveles de oxitocina en los pacientes con SPW se encuentran elevados, indicando una alteración en su efecto regulador del apetito, en este contexto, en la actualidad la oxitocina se está estudiando para el tratamiento de la hiperfagia (5,23).

### 1.5 Hiperfagia.

La fisiopatología de la hiperfagia en el SPW sigue sin estar completamente aclarada. Una posible explicación se encuentra en la disfunción endocrina hipotalámica, que interrumpe las vías responsables del control de la saciedad. Provocando un apetito constante e incontrolable, lo que da lugar a comportamientos alimentarios relacionados como buscar y esconder comida. Además, en los individuos con esta patología los niveles de ciertas hormonas que estimulan el hambre se ven alteradas, como la grelina y su relación con el péptido YY (PYY), lo que refuerza la teoría con la deficiencia hipotalámica (6,24).

La grelina es una hormona orexigénica, que influye tanto en el apetito, como en la secreción de la hormona del crecimiento (GH). Estos procesos están alterados en el SPW. De modo que, se ha sugerido que la enfermedad podría estar relacionada con una desregulación de esta hormona, ya que en personas con SPW, se han identificado

niveles anormalmente elevados de grelina en plasma, independientemente de si han desarrollado hiperfagia o no (4).

A pesar de que los niveles de grelina se encuentran elevados en la lactancia y que la fase 1 se caracteriza por la falta de apetito, se cree que esta fase está influenciada por la inmadurez de las neuronas hipotalámicas por lo cual la grelina no podría ejercer su efecto orexigénico (25). Esta alteración se podría relacionar con la falta de saciedad que se presenta en las siguientes fases.

El deterioro del sistema de grelina varía según la edad y este podría ser responsable del aumento de peso temprano y la hiperfagia en el SPW dando lugar a obesidad. No obstante, varios estudios han demostrado que la reducción de la grelina a niveles normales mediante el uso de análogos de la somatostatina (ASS), tanto de acción corta como prolongada no ha logrado mejorar la conducta alimentaria, disminuir el apetito, ni influir en el peso de niños y adultos con PWS (6).

Por otro lado, la leptina es una hormona producida por el tejido adiposo y juega un papel clave al inhibir el apetito, en personas con SPW los niveles de esta hormona se encuentran elevados independientemente de la edad (5,6), lo que se podría provocar una resistencia a la leptina. Por lo tanto, el hipotálamo no responde de manera adecuada a la señal de saciedad (26).

Otra de las hormonas que puede verse alterada en el contexto del SPW es la orexina A, que se ha visto aumentada en estos pacientes (7). Este neuropéptido, que además de estar involucrados en el ciclo sueño-vigilia, también participa tanto en la conducta alimentaria como en el apetito. Las variaciones en los niveles de leptina y grelina influyen en la producción y liberación de la orexina A.

En animales se ha comprobado que la orexina impulsa la búsqueda de recompensas y puede llevar al consumo excesivo de alimentos ricos en grasas. Además, en el hipotálamo la sobreestimulación de la orexina juega un papel clave en el deseo por la comida, lo que podría contribuir a comportamientos alimentarios atípicos y por ende, a la obesidad en las personas con síndrome de Prader-Willi (7,26).

A nivel clínico, el cuestionario de hiperfagia de *Dykens* es el método más utilizado para evaluar y diagnosticar hiperfagia en pacientes con SPW (24). Este cuestionario se centra en preguntas sobre la búsqueda compulsiva de alimentos, los atracones, la preocupación excesiva por la comida e incluso conductas de alimentación sin hambre.

#### 1.6 Complicaciones de la hiperfagia: más allá de la obesidad.

Es ampliamente conocido que la hiperfagia puede ocasionar obesidad, pero además se relaciona con muerte súbita en lactantes, así como asfixia, atragantamiento, necrosis por perforaciones gástricas, así como accidentes e hipotermia debido al consumo compulsivo de alimentos (16,27,28).

Cabe mencionar que además de estas consecuencias físicas, la hiperfagia también compromete el bienestar tanto físico como mental de las personas encargadas del cuidado de los pacientes con SPW (29).

### 1.7 Melatonina.

La melatonina es liberada por la glándula pineal en respuesta a los ciclos de luz y oscuridad. Su síntesis proviene del triptófano, utilizando la serotonina como intermediario. Esta hormona influye en el funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, los ritmos circadianos, estado del sueño-vigilia, así como en el sistema cardiovascular (30). Los niveles de melatonina fluctúan a lo largo del día, por lo que su actividad no se limita al periodo nocturno (31).

La melatonina está vinculada a diversos procesos biológicos debido a su extensa distribución de sus receptores, (MT1 y MT2). Diversas investigaciones han asociado esta hormona con el control del apetito, destacando la presencia de múltiples sitios de unión en el tracto gastrointestinal, lo que sugiere que podría desempeñar distintas funciones en la regulación del hambre (8).

Varios estudios demuestran que la melatonina puede influir de manera directa o indirecta en la liberación de otras hormonas que regulan la alimentación, favoreciendo las señales que reducen el apetito y suprimiendo aquellas que lo estimulan (9), además se ha observado una mejora a la sensibilidad de la leptina (12). Tras la suplementación con melatonina (10,11).

Así mismo, diversos estudios demuestran que el aumento de los niveles de melatonina se relaciona con una disminución de los niveles de hormonas orexigénicas como la grelina (10,11) y de orexina, al unirse al receptor MT1 en las neuronas hipotálamicas, contribuyendo posiblemente a la regulación del apetito además de la inducción del sueño (13).

### **1.8 Justificación**

El SPW es una condición rara que conlleva a múltiples comorbilidades que afectan tanto al paciente como, al cuidador y al sistema de salud pública. Dichas complicaciones, se debe en mayor medida a su signo más representativo: la hiperfagia.

En las personas con SPW, hormonas como la grelina, leptina y orexina se encuentran desreguladas y, por tanto, se cree que son responsable de la hiperfagia. La melatonina no solo regula el ritmo circadiano, sino que también juega un papel clave en el control del apetito, al regular estas sustancias que contribuyen a la saciedad, lo que sugiere un posible beneficio en el control de la hiperfagia.

En este contexto, resulta necesario explorar el papel de la melatonina como una alternativa terapéutica en personas con SPW con el objetivo de reducir las conductas alimentarias que presentan.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo general:

- Evaluar el efecto de la suplementación con melatonina sobre los niveles de grelina, orexinas y resistencia a la leptina y su relación con la hiperfagia en pacientes con Síndrome de Prader - Willi.

### 2.2 Objetivos específicos:

- Determinar el efecto de la suplementación con melatonina sobre los niveles de grelina y orexinas en pacientes con SPW.
- Evaluar el efecto de la suplementación con melatonina sobre la resistencia a la leptina y su impacto en la regulación de la saciedad.
- Analizar el impacto de la suplementación con melatonina sobre la conducta alimentaria y la hiperfagia en pacientes con SPW.

Estos objetivos se enmarcan dentro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), haciendo especial énfasis en el ODS 3: Salud y bienestar, al contribuir a mejorar la calidad de vida y el abordaje clínico de pacientes con Síndrome de Prader-Willi mediante estrategias basadas en evidencia científica.

## 3. DISEÑO Y METODOLOGIA.

### 3.1 Tipo de estudio.

El estudio se llevará a cabo bajo un diseño clínico experimental, prospectivo, longitudinal, aleatorizado y controlado.

### 3.2 Población de estudio.

Para el cálculo de la población de estudio se utilizó la herramienta *Statulator (sample size calculator)*, se utiliza un intervalo de confianza del 95% y un margen de error del 0,05. El tamaño muestral estimado es de 190 sujetos.

### 3.3 Criterios de inclusión y exclusión.

#### 3.3.1 Criterios de inclusión.

- Diagnóstico confirmado de síndrome de Prader-Willi mediante pruebas genéticas.
- Mayores de 18 años.
- Presencia de hiperfagia.
- Deben tener niveles alterados de grelina, orexinas, además resistencia a la leptina.
- Firma del consentimiento informado, tras recibir la información necesaria sobre el estudio.

#### 3.3.2 Criterios de exclusión.

- Haber tomado suplementos de melatonina en los últimos 3 meses.
- Participantes con otras enfermedades tales como diabetes mellitus, enfermedades inflamatorias crónicas, etc.
- Menores de 18 años.
- Sin presencia de hiperfagia.
- Ingerir alcohol o drogas.
- No firmar el consentimiento informado.
- Embarazadas o en periodos de lactancia.

### 3.4 Recogida de datos.

La recopilación de los datos se hará de manera estructurada para medir los reguladores del apetito y la saciedad como son la grelina, orexina y la resistencia a la leptina, además de los comportamientos alimentarios.

La hiperfagia se evaluará mediante el cuestionario de *Dyken*. Se trata de un cuestionario validado; que se usa para evaluar la frecuencia e intensidad de los episodios de hambre excesiva (32). Dicho cuestionario consta de 13 ítems, cada respuesta se califica del 1 (sin problema) al 5 (problema grave) y se cataloga con hiperfagia cuando la puntuación es mayor de 19. Con el fin de adaptar este cuestionario

a los criterios de este estudio, se modificará la formulación de estas preguntas para que se refieran a los comportamientos alimentarios del adulto participante en lugar de a los niños (anexo I). Los pacientes o sus cuidadores completarán este cuestionario con ayuda del investigador para mayor comprensión de cada pregunta. Se realizará <sup>10</sup> en tres momentos: al inicio del estudio, a la mitad de la intervención y al final de estas.

Adicionalmente, se realizará un cuestionario creado por el investigador para conocer más detalladamente las conductas alimentarias, enfocado en el control de la ingesta, la saciedad, etc. (anexo II). El paciente, con la ayuda de sus cuidadores, completará, junto al investigador, este cuestionario en los tres tiempos de recogida de datos.

En cuanto a los niveles de grelina y orexinas, se medirán mediante análisis de sangre. Se extraerán muestras por un profesional de salud capacitado y en condiciones controladas, el paciente deberá estar en ayunas para garantizar que la ingesta de alimentos no influya en los análisis. La muestra será procesada utilizando la técnica ELISA.

La resistencia a la leptina se evaluará mediante el índice de leptina libre (FLI por sus siglas en inglés de *Free Leptin Index*) que se calculará dividiendo los niveles de leptina total entre el receptor soluble de leptina (sOB-r), las concentraciones elevadas de este último regulan las vías de señalización de leptina (33). Tanto los niveles de leptina total como el sOB-r se medirán mediante un análisis de sangre, siguiendo las mismas pautas en la toma de sangre que las utilizadas para la grelina y orexina. Así mismo también se utilizará la técnica ELISA y posterior cálculo del FLI.

Las mediciones tanto para la grelina, orexina <sup>10</sup> así como los valores necesarios para evaluar la resistencia a la leptina se realizarán en tres momentos, al inicio del estudio, a la mitad de la intervención y al finalizarla.

Se realizarán entrevistas estructuradas de manera semanal para evaluar la adherencia de la suplementación y presencia de efectos secundarios (anexo III).

### **3.5 Variables.**

A continuación, se muestran las variables de análisis del estudio.

#### 3.5.1 Variable principal

- Melatonina

#### 3.5.2 Variables resultado



- Niveles de grelina: considerando como rango de referencia valores normales entre 300 y 800pg/ml
- Niveles de orexinas: tomando como referencia en torno a 200 pg/mL ya que no existe un rango estandarizado en sangre.
- Resistencia a la leptina: evaluándose mediante el índice de leptina libre, tomando como base los niveles de leptina total cuyos valores normales se encuentran entre 3-18ng/ml, y el receptor soluble de leptina (sOB-r) cuyo rango no está establecido
- Hiperfagia

### 3.5.3 Variables de confusión

- Edad
- Sexo
- Uso de medicamentos

### **3.6 Intervención.**

La asignación de los pacientes se realizará mediante aleatorización simple utilizando Microsoft Excel. Se generará la lista de los participantes y se les asignará un número de identificación. Posteriormente, se utilizará la función de números aleatorios del programa Excel para asignar a los participantes de manera equitativa dentro de los tres grupos: dos experimentales y uno de control (figura 1).

El Grupo de Intervención 1 estará conformado por 63 sujetos, recibirán suplementación con melatonina en dosis de 3 mg en cápsula por un periodo de 12 semanas. La administración de melatonina será por vía oral una hora antes de acostarse por la noche.

El Grupo de Intervención 2 también se conformará de 63 sujetos, se utilizará la misma dosis de melatonina del primer grupo de intervención, pero durante un periodo de 36 semanas, así mismo la administración de la suplementación será por vía oral una hora antes de acostarse por la noche.

El grupo Control, de 64 sujetos, recibirá un placebo en forma de cápsula hasta que termine el estudio.

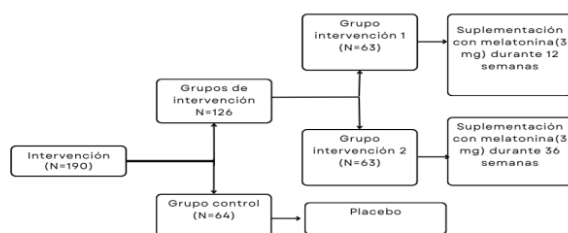


Figura 1: Distribución de grupos; Elaboración propia

### 3.7 Análisis estadísticos.

Los datos recopilados serán procesados en el sistema de software estadístico SPSS *Statistics* versión 29 (IBM Corporation *Statistical Package for Social Sciences*) para su análisis e interpretación. El valor de significación se establecerá en 0,05.

En primer lugar, se llevará a cabo la evaluación de la distribución de los datos mediante la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, la homogeneidad de varianzas se evaluará mediante la prueba de Levene.

A continuación, se compararán los niveles de grelina, orexinas y la resistencia a la leptina entre los grupos de estudios en relación con la puntuación total del cuestionario de hiperfagia de *Dykens* mediante ANOVA, utilizando la prueba de Tukey en caso de significación estadística para comparaciones múltiples. Además, se realizará un análisis de regresión múltiple para evaluar estos niveles con la puntuación total del cuestionario de hiperfagia controlando variables de confusión como la edad, sexo o consumo de fármacos.

Las variables cualitativas como el cuestionario de las conductas alimentarias creado por el investigador y los datos obtenidos de la entrevista estructurada sobre el uso de melatonina serán analizados mediante tablas de frecuencia y pruebas de asociación **chi-cuadrado para conocer la relación entre** adherencia, mejora de **la** hiperfagia y los efectos secundarios.

### 3.8 Limitaciones.

Este estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, los sujetos pueden percibir los efectos de la melatonina como, cambios en los patrones de sueño, lo que podría influir en las respuestas de los participantes a los cuestionarios de hiperfagia, afectando

la precisión de las mediciones. Además, la adherencia a la suplementación puede variar entre los participantes, lo que podría alterar los resultados.

Aunque la evaluación de la hiperfagia se realizará con ayuda del investigador para una mayor comprensión de los cuestionarios, existe la posibilidad de que los participantes interpreten las preguntas de manera diferente, generando así una variabilidad de las respuestas.

Finalmente, otro aspecto a considerar es que los niveles de grelina, orexinas y leptina pueden alterarse por otros factores, lo que dificulta la causalidad con la suplementación.

### **3.9 Consideraciones éticas.**

Antes de empezar con la investigación, todos los participantes recibirán información detallada sobre el estudio, se explicarán los efectos secundarios de la suplementación con melatonina, así como también los posibles beneficios sobre la hiperfagia y sobre otras enfermedades en el ámbito clínico. Asegurando que comprendan completamente lo que implica la intervención, se les informará de que la participación es voluntaria y se pueden retirar cuando deseen, además de garantizar su confidencialidad. Tendrán la oportunidad de realizar cualquier pregunta sobre el tema. Al finalizar esta etapa, se les entregará el consentimiento informado y se garantizará que todos los participantes lo firmen antes de empezar con el estudio.

Para el inicio del estudio será necesario la aprobación del comité ético que asegure la protección de los derechos de los participantes y permita cumplir con las normativas éticas.

Este estudio se llevará a cabo con el cumplimiento de las directrices de la Declaración de Helsinki (34).

### **3.10 Organización del proyecto de investigación.**

#### 3.10.1 Equipo de trabajo.

**Investigador principal:** Dietista- nutricionista

**Otros investigadores:**

- **Médico endocrinólogo:** se encargará de la supervisión clínica del estudio, interpretación de parámetros bioquímicos. Su participación será de carácter académico, sin representar una relación contractual.
- **Técnico de investigación:** se encargará de la toma y manejo de datos, recolección del material necesario, además del seguimiento de participantes

*Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica – 2024/25*  
*Dña. Fátima Intriago Bermúdez*

mediante cuestionario y entrevistas, en coordinación con el investigador principal.

- **Dos técnicos de laboratorio:** se encargarán de la extracción de muestras de sangre, procesamiento y preparación para pruebas ELISA
- **Un analista estadístico:** será responsable del procesamiento y análisis de datos obtenidos para la interpretación final.

### 3.10.2 Cronograma.

Una vez obtenida la aprobación del comité de ética, se prevé llevar a cabo esta investigación en el periodo de 11 meses, de acuerdo con la distribución de las tablas 2 y 3.

Tabla 2. planificación de actividades para ejecución de la investigación

Actividad	Semana	Descripción
Reclutamiento del personal	Semana 1	Reclutamiento del personal capacitado para realizar el estudio (medico, técnico, laboratorista, etc.)
Adquisición de materiales y Selección de participantes	Semanas 2 y 3	Adquisición de suplementos, kits, materiales clínicos. Selección de participantes que cumplan con criterios de inclusión y firma de consentimiento informado
Inicio de intervenciones (grupo 1 y grupo 2) y grupo control	Semana 4	Inicio intervención 1 (12 semanas), intervención 2 (36 semanas) y grupo control, administración del suplemento o placebo
Seguimiento semanal de grupo intervención 1	Semana 4 a semana 15	Seguimiento semanal de adherencia y efectos secundarios grupo intervención 1 mediante entrevistas y cuestionarios
Seguimiento clínico grupo intervención 1	Semana 9	Exámenes bioquímicos (grelina, orexina, parámetros para resistencia a la leptina) cuestionario Dykens
Finalización del grupo intervención 1	Semana 15	Exámenes bioquímicos (grelina, orexina, parámetros para resistencia a la leptina) cuestionario Dykens

Seguimiento semanal de grupo intervención 2 y grupo control	Semana 4 a semana 39	Seguimiento semanal de adherencia y efectos secundarios grupo intervención 2 y grupo control, mediante entrevistas y cuestionarios
Seguimiento clínico del grupo intervención 2 y grupo control	Semana 21	Exámenes bioquímicos (grelina, orexina, parámetros para resistencia a la leptina) cuestionario Dykens
Finalización del grupo intervención 2 y grupo control	Semana 39	Exámenes bioquímicos (grelina, orexina, parámetros para resistencia a la leptina) cuestionario Dykens
Recogida de datos, análisis e interpretación	Semana 40 a la semana 43	Procesamiento y análisis de los datos obtenidos de las intervenciones
Conclusiones	Semana 44	Conclusiones de los datos obtenidos

Tabla 3. Cronograma de actividades del proyecto (Diagrama de Gantt – 44 semanas)

Actividad	Semanas															
	1	2	3	4	5-8	9	10-14	15	16-20	21	22-38	39	40	41-43	44	
Reclutamiento del personal																
Adquisición de materiales																
Selección de participantes																
Inicio de las intervenciones																
Seguimiento semanal grupo intervención 1																
Seguimiento clínico del grupo intervención 1																
finalización del grupo intervención 1																
Seguimiento semanal del grupo intervención 2 y grupo control																
Seguimiento clínico del grupo intervención 2 y grupo control																
Finalización del grupo intervención 2 y grupo control																
Recogida de datos. Análisis e interpretación																
Conclusiones																

### 3.11 Presupuesto.

Los costes totales de este proyecto se estiman en 57.719 euros, considerando el personal, insumos y otros gastos asociados. El desglose detallado de estos costes se presenta en la siguiente tabla:

Tabla 4. Estimación de costos según recursos materiales, humanos y logísticos

Precio por 11 meses		
<b>Personal</b>		Total:
• Técnico de investigación	12.276 euros	35.526 euros
• Dos técnicos de laboratorio	20.460 euros	
• Analista estadístico	2.790 euros (único pago)	
<b>Melatonina</b>	21.105 capsulas euros	total 2.944 euros
<b>Pruebas de laboratorio</b>		Total: 14.508 euros
• Pruebas ELISA (21 kits)	11.718 euros	
• Materiales clínicos	2.790 euros	
<b>Otros</b>		Total: 4.741 euros
• Transporte, almacenamiento	1860 euros	
• Gastos imprevistos	2.881 euros (estimación del 5% del presupuesto total)	
<b>Total</b>		57.719 euros

## 4. RESULTADOS ESPERADOS Y DISCUSIÓN.

La fisiopatología de la hiperfagia en el Síndrome de Prader- Willi se asocia a una disfunción hipotalámica que afecta los mecanismos que regulan la sensación de saciedad (6, 23). La melatonina tiene efectos sobre varios sistemas reguladores del apetito, lo que abre la posibilidad de utilizarla con fines terapéuticos (8). Por eso, con este proyecto se espera que la administración de melatonina en individuos con SPW regule las hormonas y neuropéptidos implicados en el control de la saciedad, tales como grelina y las orexinas, además, contribuya a mejorar la señalización de la leptina.

### 4.1 Efecto de la melatonina sobre los niveles de grelina y orexina.

Dado que en el SPW se han observado niveles elevados de grelina (4) y diversos estudios experimentales con modelos animales han mostrado la capacidad de la melatonina para disminuir esos niveles (9–11), es razonable suponer que la

suplementación de la melatonina podría tener efectos similares en humanos, mitigando el apetito característico en esta patología. Por lo que, de los resultados de este estudio se esperan obtener descensos significativos en los niveles de grelina en sangre de los grupos 1 y 2 con respecto a los valores del grupo control sin suplementar. En consecuencia, también se anticipa una mejora en los resultados del cuestionario de *Dykens*, que evalúa la sensación de saciedad, evidenciando una posible relación entre la suplementación con melatonina y un mayor control del apetito.

En concordancia, se ha propuesto que la melatonina, al actuar sobre los receptores MT1 en neuronas hipotalámicas puede inhibir la actividad de las orexinas (8). Lo que sugiere que la suplementación podría disminuir la sobreestimulación orexigénica es decir, el exceso de señales que promueven el apetito, favoreciendo así a la saciedad.

#### **3** 4.2 Efecto de la melatonina sobre los niveles de leptina.

Adicionalmente, se conoce que los pacientes con SPW presentan resistencia a la leptina debido a una respuesta insuficiente o nula por parte del hipotálamo en interpretar dicha señal (26). La evidencia sugiere que la melatonina podría mejorar la sensibilidad a la leptina favoreciendo a la respuesta hipotalámica (12). Además, la melatonina y la leptina comparten vías intracelulares, lo que podría permitir a la melatonina imitar efectos anorexígenos de la leptina (8). De este modo, se espera observar una correlación entre la mejoría en la respuesta a la leptina y una disminución en las conductas hiperfágicas características del SPW.

En base a estas evidencias, tras la suplementación con melatonina, los resultados que se esperan de este estudio son

1. La reducción en los niveles de grelina
2. La mejora en la respuesta hipotalámica a la leptina
3. La disminución en la hiperactividad de las orexinas

Todo esto contribuyendo a una disminución de la hiperfagia o la regulación del apetito. Estos cambios podrían reflejarse en una mejora de los resultados del cuestionario de *Dykens*.

## **5. APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS**



De confirmarse estos efectos, la melatonina como estrategia para mitigar la hiperfagia podría ofrecer una alternativa accesible, segura y de bajo costo para mejorar la calidad de vida de estos pacientes y de sus familiares o cuidadores. Además, podría, reducir el costo económico que conllevan las comorbilidades asociadas a esta patología, tales como obesidad y sus complicaciones relacionadas; diabetes mellitus tipo 2, apnea de sueño, etc. asimismo, las complicaciones derivadas del comportamiento alimentario descontrolado, como las perforaciones gástricas (14,27).

Finalmente, la importancia de esos hallazgos permitirá avanzar tanto en la comprensión de la fisiopatología como en el abordaje terapéutico del Síndrome de Prader Willi.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Síndrome de Prader Willi. Rev Esp Endocrinol Pediatr [Internet]. noviembre de 2018 [citado 20 de febrero de 2025];(9). Disponible en: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2018.Oct.485>
2. Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. Curr Pediatr Rev. 2019;15(4):207-44.
3. Souto C. Introducción al síndrome de Prader-Willi. Artículo monográfico. Revista Sanitaria de Investigación [Internet]. marzo de 2023;4. Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/introduccion-al-sindrome-de-prader-willi-articulo-monografico/>
4. on behalf of RESTARE, Muscogiuri G, Formoso G, Pugliese G, Ruggeri RM, Scarano E, et al. Prader-Willi syndrome: An uptodate on endocrine and metabolic complications. Rev Endocr Metab Disord. junio de 2019;20(2):239-50.
5. Bueno Díez M. Hormonas del hambre y saciedad y conectividad funcional en el hipotálamo y estructuras relacionadas en pacientes adultos con síndrome de Prader-Willi. [Bellaterra]: Universitat Autònoma de Barcelona; 2017.
6. Muscogiuri G, Barrea L, Faggiano F, Maiorino MI, Parrillo M, Pugliese G, et al. Obesity in Prader-Willi syndrome: physiopathological mechanisms, nutritional and pharmacological approaches. J Endocrinol Invest. 23 de abril de 2021;44(10):2057-70.
7. Manzardo AM, Johnson L, Miller JL, Driscoll DJ, Butler MG. Higher plasma orexin A levels in children with Prader-Willi syndrome compared with healthy unrelated sibling controls. Am J Med Genet A. agosto de 2016;170(8):2097-102.
8. Albreiki MS, Shamlan GH, BaHammam AS, Alruwaili NW, Middleton B, Hampton SM. Acute impact of light at night and exogenous melatonin on subjective appetite and plasma leptin. Front Nutr. 6 de diciembre de 2022;9:1079453.
9. Montalbano G, Mania M, Abbate F, Navarra M, Guerrero MC, Laura R, et al. Melatonin treatment suppresses appetite genes and improves adipose tissue plasticity in diet-induced obese zebrafish. Endocrine. noviembre de 2018;62(2):381-93.

10. Mustonen AM, Nieminen P, Hyvärinen H. Melatonin and the wintering strategy of the tundra vole, *Microtus oeconomus*. *Zoolog Sci.* junio de 2002;19(6):683-7.
11. Taheri P, Moghiseh A, Shojaei Tabrizi A, Nazifi S, Salavati S, Koohi F. Changes in thyroid hormones, leptin, ghrelin and, galanin following oral melatonin administration in intact and castrated dogs: a preliminary study. *BMC Vet Res.* diciembre de 2019;15(1):145.
12. Suriagandhi V, Nachiappan V. Therapeutic Target Analysis and Molecular Mechanism of Melatonin - Treated Leptin Resistance Induced Obesity: A Systematic Study of Network Pharmacology. *Front Endocrinol.* 22 de julio de 2022;13:927576.
13. Sharma R, Sahota P, Thakkar MM. Melatonin promotes sleep in mice by inhibiting orexin neurons in the perifornical lateral hypothalamus. *J Pineal Res.* septiembre de 2018;65(2):e12498.
14. Caixàs A. Síndrome de Prader-Willi: avanzando paso a paso. *Endocrinol Diabetes Nutr.* enero de 2022;69(1):1-3.
15. Whitman BY. Prader-Willi Syndrome: The More We Know, the Less We Know. *Mo Med.* 2024;121(3):235-41.
16. Bellis SA, Kuhn I, Adams S, Mullarkey L, Holland A. The consequences of hyperphagia in people with Prader-Willi Syndrome: A systematic review of studies of morbidity and mortality. *Eur J Med Genet.* enero de 2022;65(1):104379.
17. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med.* enero de 2012;14(1):10-26.
18. Tauber M, Coupaye M, Diene G, Molinas C, Valette M, Beauloye V. Prader-Willi syndrome: A model for understanding the ghrelin system. *J Neuroendocrinol.* julio de 2019;31(7):e12728.
19. Bravo J. P, Pérez Paez D, Canals Cifuentes A. Fases nutricionales en Síndrome de Prader-Willi. *Andes Pediatr.* 22 de junio de 2021;92(3):359.
20. Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, Goldstone AP, Gold JA, Kimonis V, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* mayo de 2011;155A(5):1040-9.

21. Hwang J, Cho SY. Management of Hyperphagia and Obesity in Prader–Willi Syndrome. *Ewha Med J.* 31 de diciembre de 2023;46(s1):e32.
22. Duis J, van Wattum PJ, Scheimann A, Salehi P, Brokamp E, Fairbrother L, et al. A multidisciplinary approach to the clinical management of Prader-Willi syndrome. *Mol Genet Genomic Med.* marzo de 2019;7(3):e514.
23. Irizarry KA, Miller M, Freemark M, Haqq AM. Prader Willi Syndrome: Genetics, Metabolomics, Hormonal Function, and New Approaches to Therapy. *Adv Pediatr.* agosto de 2016;63(1):47-77.
24. Tan Q, Orsso CE, Deehan EC, Triador L, Field CJ, Tun HM, et al. Current and emerging therapies for managing hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome: A narrative review. *Obes Rev.* mayo de 2020;21(5):e12992.
25. Kweh FA, Miller JL, Sulsona CR, Wasserfall C, Atkinson M, Shuster JJ, et al. Hyperghrelinemia in Prader-Willi syndrome begins in early infancy long before the onset of hyperphagia. *Am J Med Genet A.* enero de 2015;167(1):69-79.
26. Rahman QF, Jufri NF, Hamid A. Hyperphagia in Prader-Willi syndrome with obesity: From development to pharmacological treatment. *Intractable Rare Dis Res.* 28 de febrero de 2023;12(1):5-12.
27. Butler MG, Manzardo AM, Heinemann J, Loker C, Loker J. Causes of death in Prader-Willi syndrome: Prader-Willi Syndrome Association (USA) 40-year mortality survey. *Genet Med.* junio de 2017;19(6):635-42.
28. Stevenson DA, Heinemann J, Angulo M, Butler MG, Loker J, Rupe N, et al. Gastric rupture and necrosis in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* agosto de 2007;45(2):272-4.
29. Mackay J, Nixon GM, Lafferty AR, Ambler G, Kapur N, Bergman PB, et al. Associations Between Hyperphagia, Symptoms of Sleep Breathing Disorder, Behaviour Difficulties and Caregiver Well-Being in Prader-Willi Syndrome: A Preliminary Study. *J Autism Dev Disord.* septiembre de 2022;52(9):3877-89.
30. Butler MG, Brandau DT, Theodoro MF, Garg U. Morning melatonin levels in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* agosto de 2009;149A(8):1809-13.

31. Amaral FGD, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. Arch Endocrinol Metab. agosto de 2018;62(4):472-9.
32. Dykens EM, Maxwell MA, Pantino E, Kossler R, Roof E. Assessment of Hyperphagia in Prader-Willi Syndrome. Obesity. julio de 2007;15(7):1816-26.
33. Herrick JE, Panza GS, Gollie JM. Leptin, Leptin Soluble Receptor, and the Free Leptin Index following a Diet and Physical Activity Lifestyle Intervention in Obese Males and Females. J Obes. 2016;2016:8375828.
34. World Medical Association. Declaracion de Helsinki de la AMM: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

## 7. ANEXOS

### 6.1 Anexo I. Cuestionario Dykens (32).

**¿Qué tan molesto se pone generalmente cuando se le niega un alimento deseado?**

- ☐ No estoy particularmente molesto en absoluto
- ☐ Un poco molesto
- ☐ Algo molesto
- ☐ Muy molesto
- ☐ Muy molesto

**¿Con qué frecuencia intenta negociar o manipular para obtener más comida en las comidas?**

- ☐ Unas cuantas veces al año
- ☐ Unas cuantas veces al mes
- ☐ Unas cuantas veces a la semana
- ☐ Varias veces a la semana
- ☐ Varias veces al día

**Una vez que tiene la comida en mente, ¿qué tan fácil es para usted o para otras personas desviar al paciente de la comida hacia otras cosas?**

- ☐ Extremadamente fácil, requiere un mínimo esfuerzo para hacerlo.
- ☐ Muy fácil, sólo requiere un poco de esfuerzo hacerlo.
- ☐ Algo difícil, requiere algo de esfuerzo para hacerlo
- ☐ Muy difícil, requiere mucho trabajo hacerlo.
- ☐ Extremadamente difícil, requiere trabajo sostenido y duro para lograrlo.

**¿Con qué frecuencia Ud/el paciente busca comida en la basura?**

- ☐ Nunca
- ☐ Unas cuantas veces al año
- ☐ 1-2 veces al mes
- ☐ 1-3 veces por semana
- ☐ 4 a 7 veces por semana

**¿Con qué frecuencia se levanta por la noche para buscar comida?**

- ☐ Nunca
- ☐ Unas cuantas noches al año
- ☐ 1-2 noches al mes
- ☐ 1-3 noches a la semana
- ☐ 4 a 7 noches a la semana

**¿Qué tan persistente es Ud/el paciente al pedir o buscar comida después de que le dicen "no" o "no más"?**

- ☐ Deja ir ideas de comida de forma rápida y sencilla
- ☐ Deja ir ideas de comida con bastante rapidez y facilidad.
- ☐ Algo persistente con las ideas de comida.
- ☐ Muy persistente con las ideas de comida
- ☐ Extremadamente persistente con las ideas alimentarias

**Fuera de los horarios normales de comida, ¿cuánto tiempo pasa Ud/el paciente hablando sobre comida o realizando conductas relacionadas con la comida?**

- ☐ Menos de 15 minutos al día
- ☐ 15 a 30 minutos al día
- ☐ 30 minutos a una hora
- ☐ 1 a 3 horas al día
- ☐ más de 3 horas al día

**¿Con qué frecuencia Ud/el paciente intenta robar comida (de lo que usted esté al tanto)?**

Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica – 2024/25  
Dña. Fátima Intriago Bermúdez

- ☐ Unas cuantas veces al año
- ☐ Unas cuantas veces al mes
- ☐ Unas cuantas veces a la semana
- ☐ Varias veces a la semana
- ☐ Varias veces al día

**Cuando otras personas intentan impedir que Ud/el paciente hable sobre comida o realice conductas relacionadas con la comida, esto generalmente conduce a lo siguiente:**

- ☐ Sin angustia ni malestar
- ☐ Angustia o malestar leve
- ☐ Angustia o malestar moderado
- ☐ Angustia o malestar severo
- ☐ Angustia extrema, los comportamientos generalmente no se pueden detener

**¿Qué tan inteligente o rápido es Ud/el paciente para obtener comida?**

- ☐ No es particularmente inteligente ni rápido
- ☐ Un poco inteligente o rápido
- ☐ Algo inteligente o rápido
- ☐ Muy inteligente o rápido
- ☐ Extremadamente inteligente y rápido

**¿En qué medida los pensamientos, conversaciones o comportamientos relacionados con la comida interfieren con las rutinas diarias normales, el cuidado personal, la escuela o el trabajo de Ud/el paciente?**

- ☐ Sin interferencias
- ☐ Interferencia leve; interferencia ocasional relacionada con la comida al completar tareas escolares, laborales o de higiene.
- ☐ Interferencia moderada; interferencia frecuente relacionada con la comida al completar tareas escolares, laborales o de higiene.
- ☐ Interferencia grave; interferencia casi diaria relacionada con la alimentación al completar tareas escolares, laborales o de higiene.
- ☐ Interferencia extrema, a menudo incapaz de participar en tareas de higiene o de llegar a la escuela o al trabajo debido a dificultades relacionadas con la alimentación

**Artículos adicionales:**

**¿Qué edad tenía Ud/el paciente cuando mostró por primera vez un mayor interés por la comida?**

**¿Qué tan variable es la preocupación o interés por la comida?**

- ☐ Casi nunca varía
- ☐ Generalmente se mantiene más o menos igual
- ☐ Sube y baja ocasionalmente
- ☐ Sube y baja bastante
- ☐ Sube y baja todo el tiempo

## 6.2 Anexo II. Cuestionario de conducta alimentario.

1. ¿Te sientes lleno(a) después de las comidas?

- ☐ Nunca
- ☐ Rara vez
- ☐ Algunas veces
- ☐ Frecuentemente
- ☐ Siempre

2. ¿Te resulta difícil controlar cuanto comes, incluso cuándo ya estas lleno(a)?

- ☐ Nunca
- ☐ Rara vez
- ☐ Algunas veces
- ☐ Frecuentemente
- ☐ Siempre

3. ¿Sientes antojos intensos por ciertos alimentos (dulces, salados, grasos) a lo largo del día?

- ☐ Nunca
- ☐ Rara vez
- ☐ Algunas veces
- ☐ Frecuentemente
- ☐ Siempre

4. ¿Tiendes a comer muy rápido, sin darte cuenta de cuanto has comido?

- ☐ Nunca
- ☐ Rara vez
- ☐ Algunas veces
- ☐ Frecuentemente
- ☐ Siempre

5. Después de comer, ¿sientes que todavía tienes hambre o el deseo de comer más?

- ☐ Nunca
- ☐ Rara vez
- ☐ Algunas veces
- ☐ Frecuentemente
- ☐ Siempre

6. ¿Comes hasta sentirte completamente lleno(a), incluso si es incómodo?

- ☐ Nunca
- ☐ Rara vez
- ☐ Algunas veces
- ☐ Frecuentemente
- ☐ Siempre

7. ¿Tiendes a pensar en comida incluso después de haber comido?

- ☐ Nunca
- ☐ Rara vez
- ☐ Algunas veces
- ☐ Frecuentemente
- ☐ Siempre

## 6.3 Anexo III. Entrevista sobre el Uso de Melatonina.

Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica – 2024/25  
Dña. Fátima Intriago Bermúdez



**Fecha de la entrevista:**

**Nombre del paciente:**

**1. ¿Ha tomado la melatonina según la indicación?**

☐ Sí, siempre

☐ Algunas veces (¿Cuántas dosis ha olvidado en la semana?: \_\_\_\_)

☐ No, dejé de tomarla (razón)

**2. ¿Ha tenido dificultades para tomar la melatonina según la indicación?**

☐ No, la toma sin problemas

☐ Sí, por olvido

☐ Sí, porque no le gusta tomarla

☐ Sí, otra razón: \_\_\_\_\_

**3. ¿Ha experimentado algún efecto secundario desde que empezó a tomar melatonina?**

☐ No

☐ Sí (marcar los que correspondan):

☐ Somnolencia excesiva

☐ Mareos

☐ Dolor de cabeza

☐ Náuseas

☐ Cambios en el estado de ánimo (ansiedad, irritabilidad)

☐ Otros: \_\_\_\_\_

**4. Si tuvo efectos secundarios, ¿fueron persistentes o desaparecieron con el tiempo?**

☐ Se mantuvieron durante un tiempo prolongado

☐ Fueron disminuyendo

☐ Desapareciendo en algunos días

☐ Otros: \_\_\_\_\_

## ORIGINALITY REPORT

12%

SIMILARITY INDEX

6%

INTERNET SOURCES

2%

PUBLICATIONS

7%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1

Submitted to Universidad Europea de Madrid

Student Paper

5%

2

[www.dspace.uce.edu.ec](http://www.dspace.uce.edu.ec)

Internet Source

1%

3

[zagan.unizar.es](http://zagan.unizar.es)

Internet Source

1%

4

[hdl.handle.net](http://hdl.handle.net)

Internet Source

1%

5

Submitted to Universidad de Cádiz

Student Paper

1%

6

Silvia Mayoral-Rodríguez, Carme Timoneda-Gallart, Frederic Pérez-Álvarez. "Effectiveness of experiential learning in improving cognitive Planning and its impact on problem solving and mathematics performance / Eficacia del aprendizaje experiencial para mejorar la Planificación cognitiva y su repercusión en la resolución de problemas y el rendimiento matemático", Cultura y Educación, 2018

Publication

<1%

7	<a href="https://repositorio2.unican.es">repositorio2.unican.es</a> Internet Source	<1 %
8	<a href="http://www.murciasalud.es">www.murciasalud.es</a> Internet Source	<1 %
9	Submitted to Fundacion San Pablo Andalucia CEU Student Paper	<1 %
10	Raffly Henjilito, Nagoor Meera bin Abdullah, Zulkifli, Ahmad Yani, Budi Arif Setiawan, Zaiful Amran. "The effect of plyometric training on discus throwing performance in middle school athletes", Sportis. Scientific Journal of School Sport, Physical Education and Psychomotricity, 2025 Publication	<1 %
11	<a href="http://sindrome.review">sindrome.review</a> Internet Source	<1 %
12	Submitted to Infile Student Paper	<1 %
13	Submitted to Universidad Catolica San Antonio de Murcia Student Paper	<1 %
14	<a href="http://www.aepap.org">www.aepap.org</a> Internet Source	<1 %

---

Exclude quotes      On

Exclude matches

< 21 words

Exclude bibliography      On