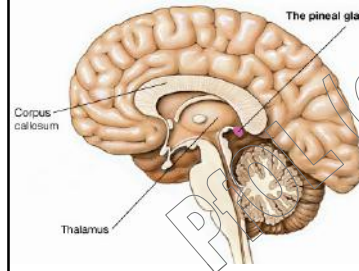


MELATONINA Y DEPRESIÓN

Más Allá del Control del Insomnio?

Jorge M Tamayo, MD, BMSS

Glándula Pineal (Epífisis)



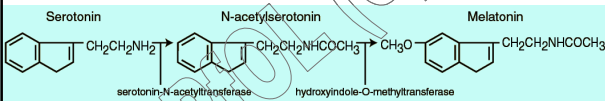
- Nombre derivado de su forma parecida a la nuez del cono del pino (*pinus pinea*)
- Hasta 1828 sobrevive la teoría de Galeno (130-210): "una válvula para abrir y cerrar el acueducto cerebral" (Magendie 1828).
- Remanente filogenético del "tercer ojo" o "el ojo de Shiva", un vestigio atrofiado del "órgano de la visión espiritual" (Blavatsky 1888)

McMullen T. Philosophy of science and the pineal gland. *Philosophy* 1979;54:380-384

PFOL02008

Melatonina: Síntesis, Secreción y Receptores

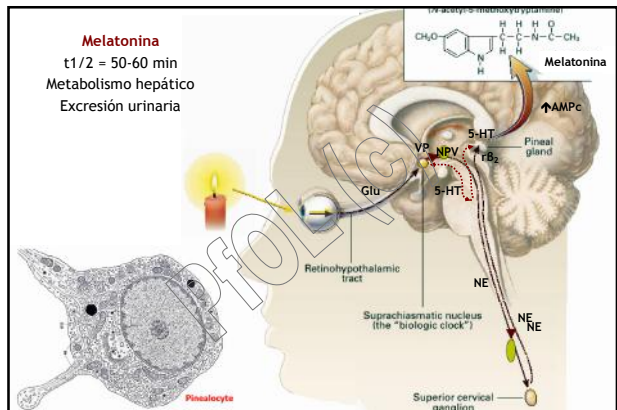
- Melatonina es la única hormona secretada por la pineal.
- La melatonina regula los ritmos biológicos y reproductores en muchos animales.
- Fue descubierta en 1958 por Aaron B. Lerner y colaboradores en la Universidad de Yale



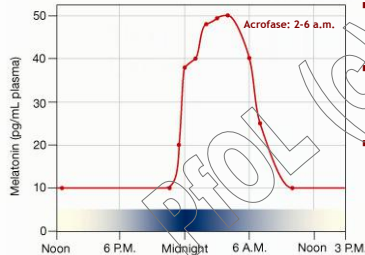
- Los receptores de melatonina (MT₁: inducción sueño y MT₂: sincronización reloj circadiano) se han hallado en el núcleo supraquiasmático (hipotálamo), la hipófisis anterior (pars tuberalis) y la retina

Miller AL. *Altern Med Rev* 2005;10:5-19

PFOL02008



Efecto del Ritmo Circadiano en la Secreción de Melatonina en Humanos



- La duración de la secreción de melatonina es directamente proporcional a la duración de la noche
- La actividad de la N-acetyltransferasa es baja durante la exposición a la luz solar y aumenta en la oscuridad.
- Hipersensibilidad de la secreción de melatonina a la luz (1000 lux por 2 horas):
 - 100 lux = hogar
 - 500 lux = oficinas
 - 1000 lux = mañana soleada

La luz es el más potente "zeitgeber" (sincronizador) del ritmo circadiano

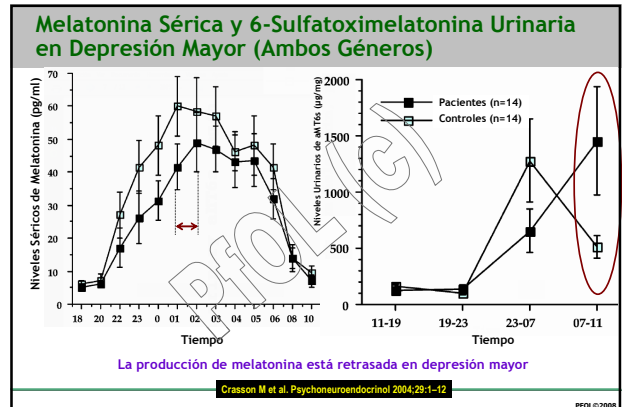
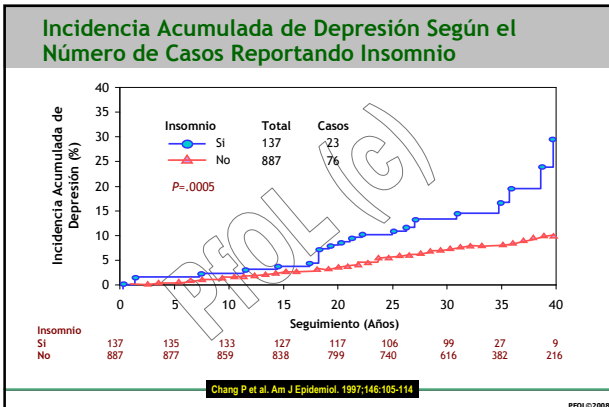
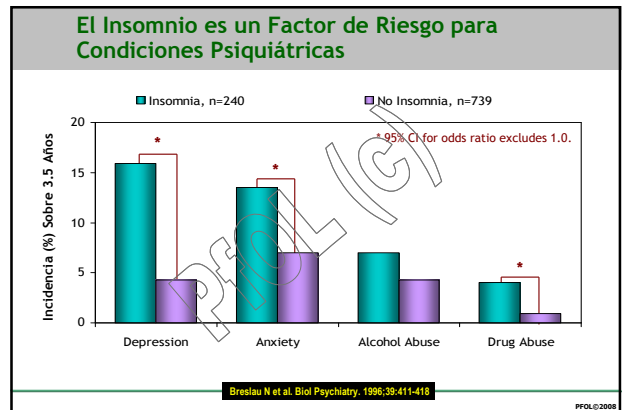
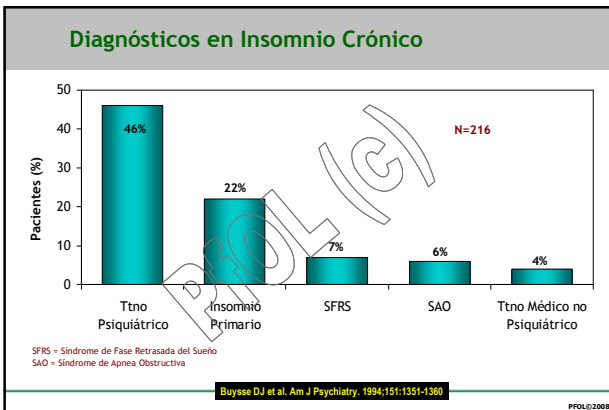
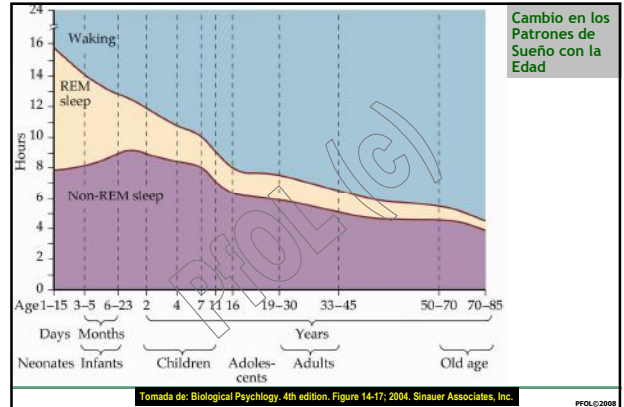
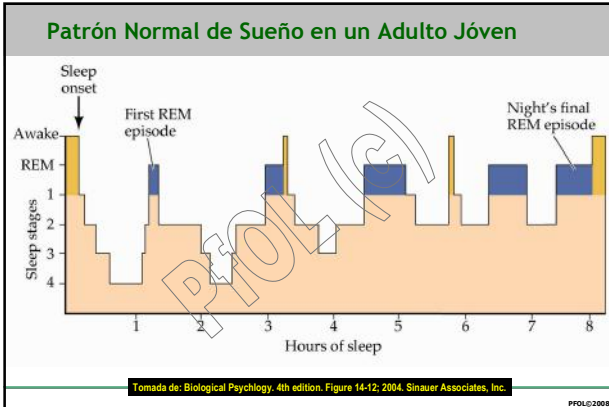
Arendt J et al. *Endocrinol* 1988;29:205-229

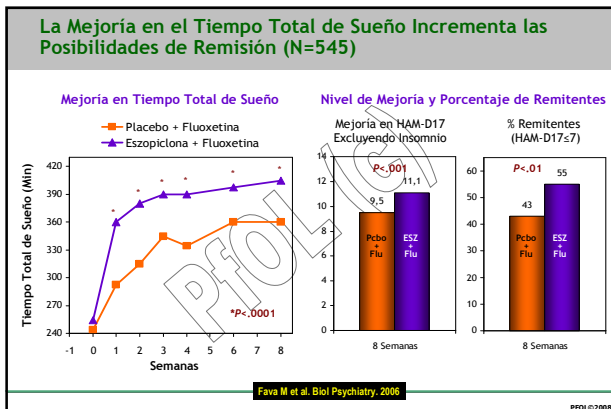
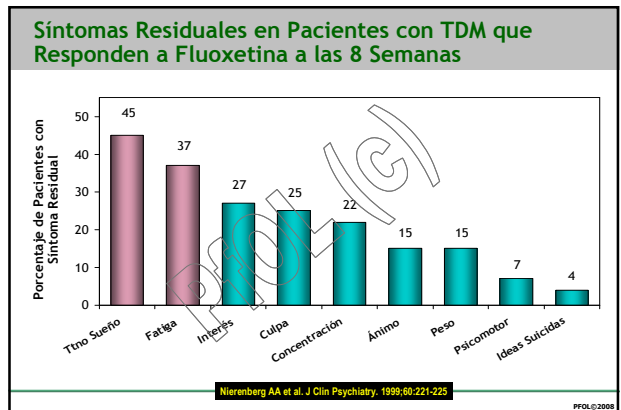
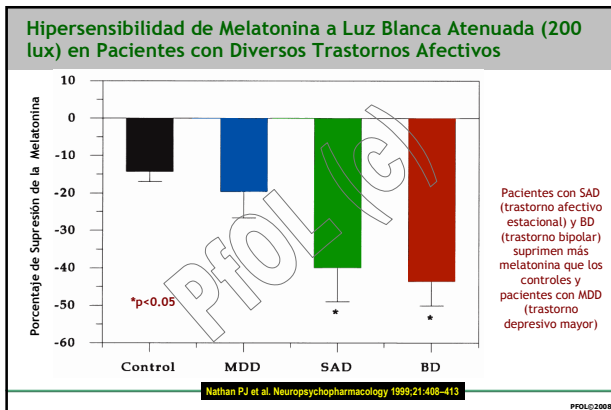
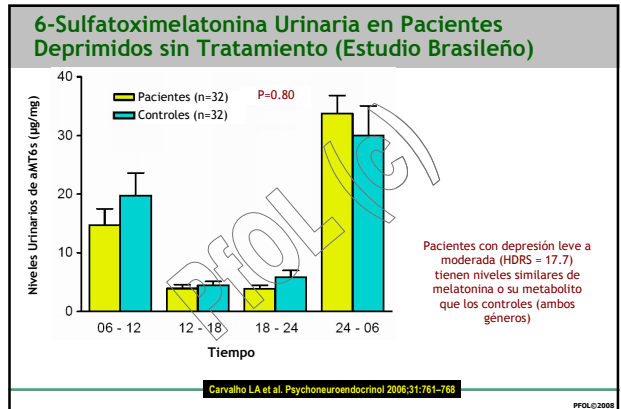
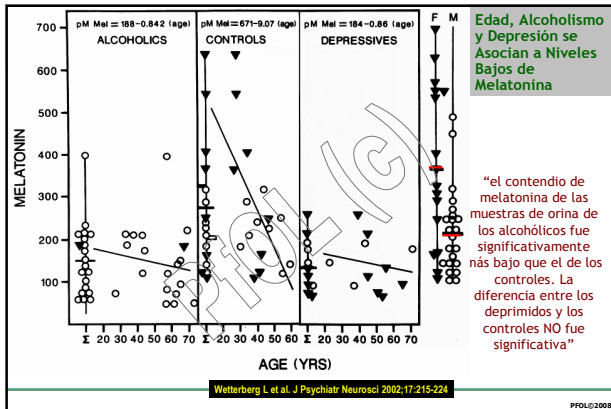
PFOL02008

La Secreción Anormal de Melatonina Puede Observarse con Diversas Condiciones Patológicas

- Insomnio
- Estrés
- Síndrome de Fase Retrasada del Sueño
- Trastorno Disfórico Premenstrual
- Trastorno Afectivo Estacional
- Irregularidades Menstruales
- Depresión Mayor Severa
- Trastorno Bipolar
- Infertilidad
- Trastornos Inmunes
- Desarrollo Sexual Anormal
- Enfermedad Cardiovascular
- Cáncer

PFOL02008





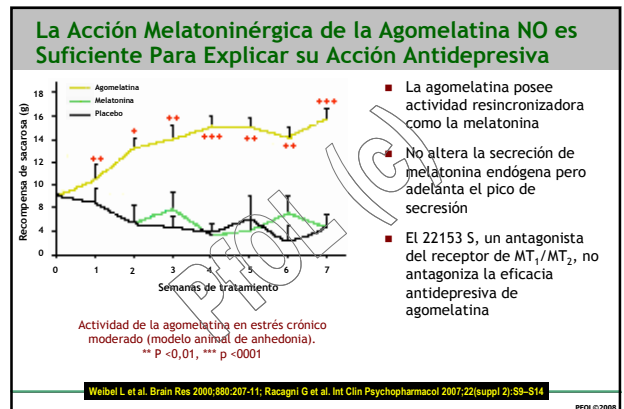
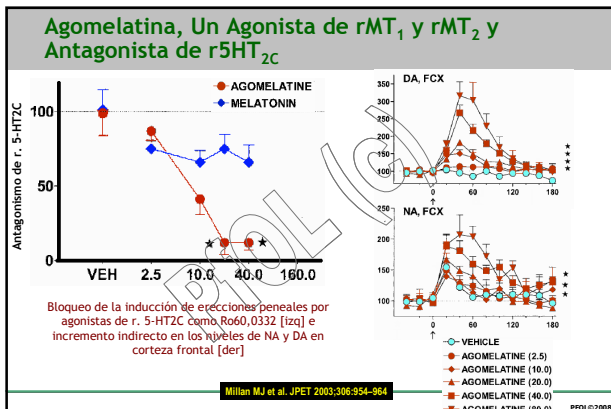
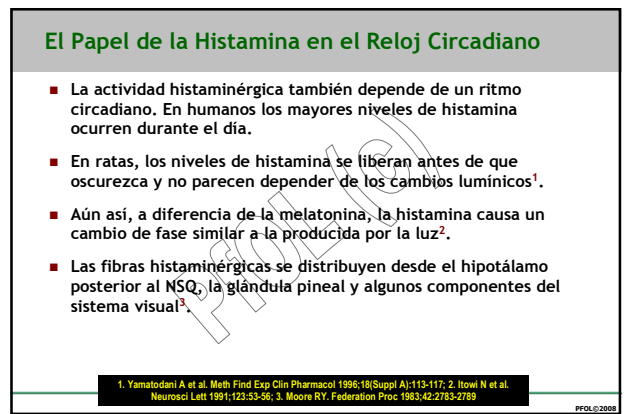
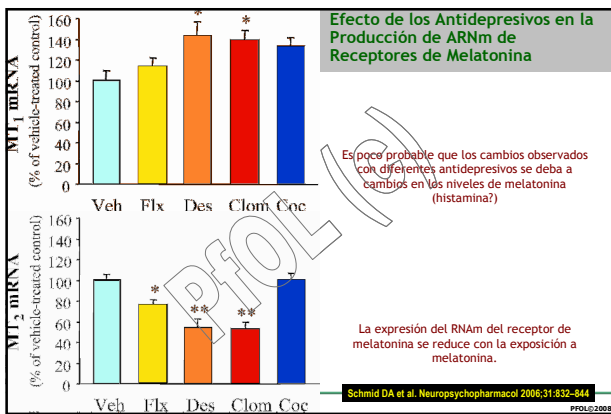
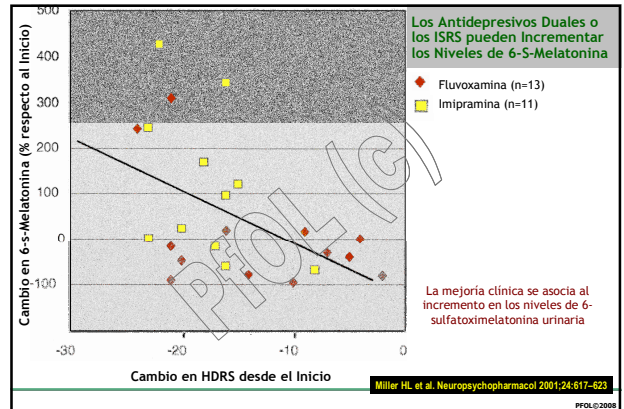
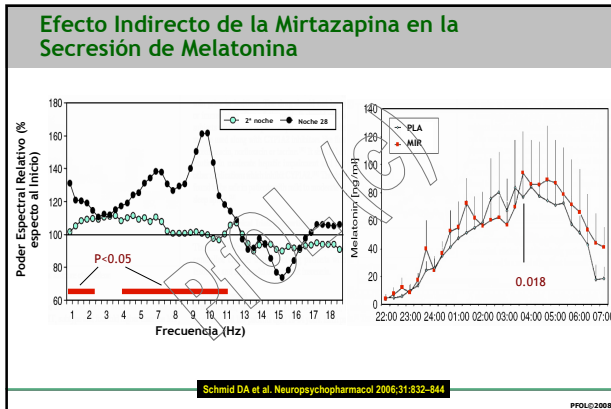
Sin Embargo, los Hipnóticos Solos Pueden Aumentar la Incidencia de Depresión

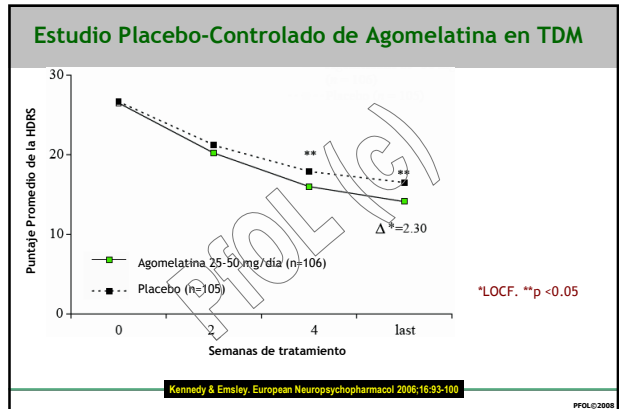
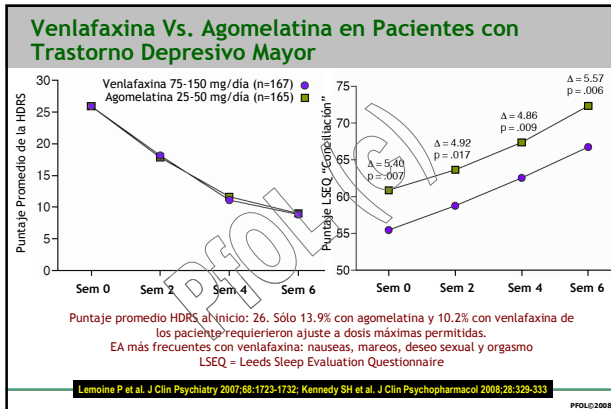
Medicamento	N	Incidencia Depresión	%
Zolpidem	353	6	1.7
Zolpidem placebo	377	2	0.5
Eszopiclona	802	32	4.0
Eszopiclona placebo	294	3	1.0
Zaleplon	786	24	3.0
Zaleplon placebo	277	6	2.2
Ramelteon	3594	48	1.3
Ramelteon placebo	1370	11	0.8
Total de los 4 hipnóticos	5535	110	2.0*
Total de los 4 grupos placebo	2318	22	0.9

*Chi Square = 10.04, $p < 0.002$, risk ratio = 2.1

Kripke DF. BMC Psychiatry 2007. 7:42

PFOL2008





Melatonina de Liberación Prolongada en Adición a un Antidepresivo en Depresión Refractaria

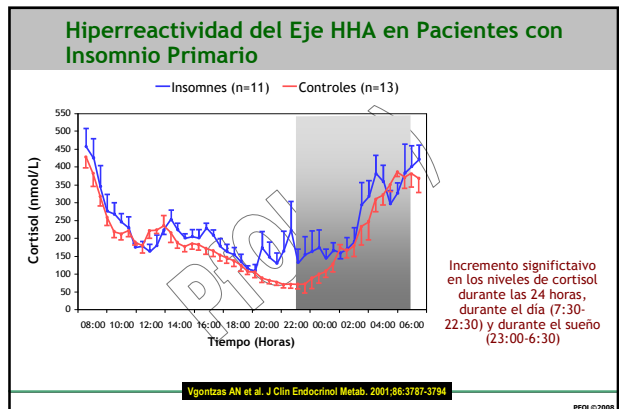
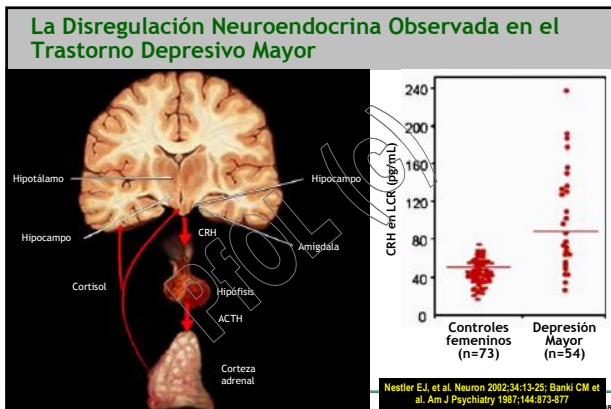
Scale	Mean scores (standard deviation)			Time effect‡		
	Week 0	Week 2	Week 4	F	df	p
BDI	38.1 (10.5)	35.4 (8.6)	34.0 (5.4)	1.74	2,5	0.26
HRSD	22.0 (2.4)	18.6 (3.1)	17.8 (3.9)	22.99	2,6	0.002§
HRSD-3*	4.5 (1.5)	3.9 (1.5)	2.6 (0.9)	21.62	2,6	0.002§
HRSD-14†	17.5 (2.7)	15.0 (2.9)	15.1 (3.8)	4.38	2,6	0.007
RSQ-distraction	16.1 (4.6)	—	14.0 (4.0)	2.91	1,7	0.13
RSQ-rumination	53.6 (9.8)	—	44.6 (12.0)	5.85	1,7	0.05¶

BDI = Beck Depression Inventory
 HRSD = Hamilton Rating Scale for Depression
 RSQ = Response Style Questionnaire

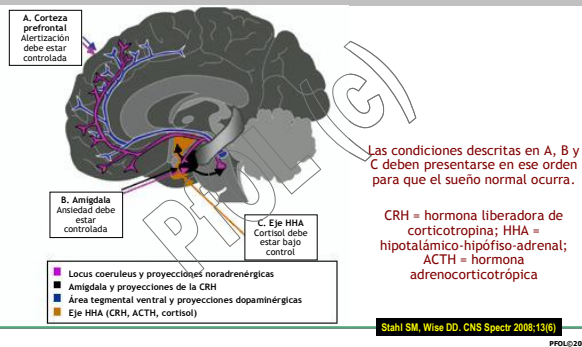
§HRSD-3: includes 3 insomnia items only
 †HRSD-14: excludes 3 insomnia items
 ‡Week 0 compared with Week 4 using repeated-measures ANOVA
 §Significance level set at p < 0.01 using the Bonferroni Correction Procedure
 ¶p < 0.01
 **p < 0.05

Dalton EJ et al. J Psychiatry Neurosci 2000;25:48-52

Pero, si las Alteraciones en la Secreción de Melatonina no Parecen Estar Implicadas en las Alteraciones del Ciclo Sueño-Vigilia Observadas en los Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor, ¿qué las Provoca Entonces?



Los Circuitos Relacionados con el Ciclo Sueño-Vigilia son Susceptibles al Estrés por Medio del Eje HHA



Aunque las Alteraciones en la Secreción de Melatonina no Parecen Tener Relación con los Síntomas Emocionales en el Trastorno Depresivo Mayor, Podrían Tener Relevancia en Otros Trastornos del Afecto?

La Acción de la Melatonina en el Trastorno Disfórico Premenstrual

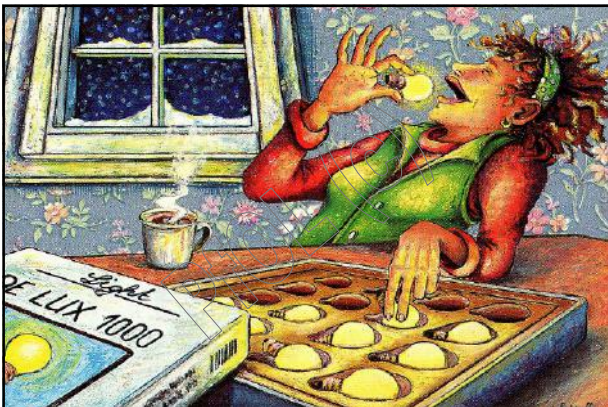
- Secreción de melatonina en mujeres con TDPM vs controles^{1,2}:
 - ◆ Inicio retrasado
 - ◆ Menor duración
- Resistencia elevada a los cambios de fase suscitados por la luz brillante en las mañanas con retrasos en el cambio de fase de hasta 1.5 h versus controles (p = .012)³.
- Tratamientos eficaces: luminico⁴, privación del sueño⁵ y serotoninérgicos³.

1. Parry BL et al. Arch Gen Psychiatry 1990;47:1139-1146; 2. Parry BL et al. J Biological Rhythms 1997;12:47-64; 3. Parry BL & Newton LP. Neuropsychopharmacology 2001;26:S102-S108; 4. Parry BL et al. Am J Psychiatry 1993;150:1417-1419; 5. Parry BL et al. Am J Psychiatry 1995;152:404-412.

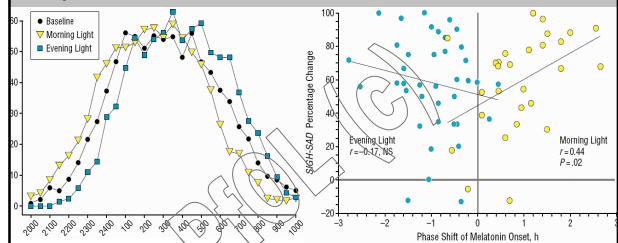
Melatonina y Depresión Posmenopáusica

- La melatonina inhibe la secreción de LH y FSH en la hipófisis anterior (inhibición de la GPH en el hipotálamo?)¹.
- La secreción de melatonina en mujeres peri o postmenopáusicas (n=11) vs. controles (n=18)²:
 - ◆ Retrasada (P = 0.045)
 - ◆ Elevada (p = 0.044)
 - ◆ Relación directa con el puntaje de la HDRS (P = 0.0003).
- Mujeres postmenopáusicas con TDM (n=382): vulnerabilidad familiar en el inicio y duración de la secreción de melatonina³.

1. Zisapel Neuroendocrine Correlates of Sleep/Wakefulness 2006; 2. Parry BL et al. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:54-60; 3. Tuunainen A et al. J Affect Disord 2002;69:149-58



Respuesta Terapéutica a Luminoterapia Matutina en Depresión Estacional



Lewy AJ et al. Arch Gen Psychiatry 1998;55:890-896; Terman JS et al. Arch Gen Psychiatry 2001;58:69-75

