

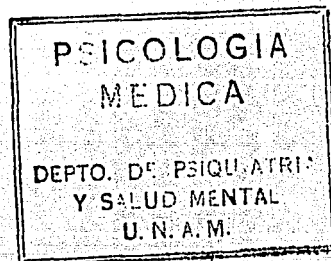
11241  
3  
2ej

Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de medicina  
Departamento de psiquiatría y salud mental



Tesina para la especialidad de psiquiatría

Estudio doble ciego de la eficacia y tolerancia de la imipramina + melatonina en pacientes con depresión mayor.



Que presenta el residente

Dr. Joachim Bauer Rick

*Handwritten signatures and initials:*  
V.S.  
H. del...  
Aspirante  
Heinze

*Handwritten initials:* J.C.  
Ing. José Cortés  
Asesor metodológico

Dr. Gerardo Heinze  
Asesor teórico

FALLA DE ORIGEN

1995



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FALLA DE ORIGEN

To Tal

## ANTECEDENTES

La melatonina (N-acetil-5 metoxitriptamina) es una hormona que es secretada por la glándula pineal en sincronía con el fotoperíodo. En los mamíferos, la síntesis de la melatonina se lleva a cabo principalmente en el pinealocito a partir del triptófano (62,30). Este aminoácido es hidroxilado para formar el 5-hidroxitriptófano, el cual es descarboxilado para formar la 5-hidroxitriptamina o serotonina. La conversión de serotonina a melatonina involucra la intervención de dos enzimas, la N-acetiltransferasa y la hidroxindol-o-metiltransferasa para formar la N-acetilserotonina y finalmente la N-acetil-5-metoxitriptamina o melatonina. Esta hormona es vertida desde los pinealocitos hacia la circulación general desde donde alcanza a sus órganos blanco, entre los cuales se ha sugerido que el Sistema Nervioso Central (SNC) es el principal (6,21). La melatonina es metabolizada principalmente en el hígado a 6-hidroxisulfatomelatonina y en menor medida en el SNC a N-acetil-5 metoxikinuramina (62).

La función principal de la melatonina es la de sincronizar

FALLA DE ORIGEN

la actividad biológica del medio interno con el fotoperiodo (11), de tal manera que esta hormona es secretada principalmente durante la noche con una elevación concomitante de sus niveles de plasma hasta de 120 pg/ml y una disminución durante el día hasta alrededor de 5 pg/ml (63,83). En los mamíferos la luz percibida por los ojos es esencial para la producción de la melatonina por la glándula pineal. Los ojos se encuentran conectados con la pineal a través de una red neuronal que incluye a los cuerpos celulares de la capa interna de la retina (células ganglionares) desde donde se proyectan axones a través de los nervios ópticos para hacer contacto con el núcleo supraquiasmático. Desde este núcleo y a través del tallo cerebral se proyectan vías que terminan en las neuronas preganglionares simpáticas de la médula espinal, desde donde parten axones para hacer sinapsis con el ganglio cervical superior, de aquí se dirigen fibras postganglionares hacia la glándula pineal. En el periodo de obscuridad, la síntesis de la melatonina es estimulada por potenciales de acción en vías del sistema nervioso simpático, los cuales causan un incremento en la síntesis y liberación de norepinefrina. Este neurotransmisor estimula primordialmente los receptores Beta adrenérgicos de la membrana del pinealocito originando un incremento en los niveles de AMPc, un aumento de la síntesis de proteínas y una elevación en

la actividad de la N-acetiltransferasa con un consecuente aumento en la síntesis de la melatonina (62).

En la literatura se ha descrito una clara relación entre los ritmos de secreción estacional de la melatonina y la fisiología reproductiva en animales (76). Sin embargo en los seres humanos esta relación no se encuentra claramente establecida. Se ha descrito un trastorno afectivo estacional (TAE) (64) que se presenta en algunos pacientes durante el invierno en los países nórdicos. Este síndrome se ha tratado con éxito prolongando el fotoperíodo mediante la exposición de los sujetos a luz artificial (64) (2500 lux), lo cual origina una disminución en la secreción de la melatonina. Lewy y col. (46) han sugerido que la fototerapia podría adelantar o retrasar la fase de secreción de la melatonina modificando de esta manera la sincronización de los ritmos internos (47,48). Por otro lado la fototerapia aplicada al medio día cuando los niveles plasmáticos de la melatonina están disminuidos, o bien por la mañana, produce un adelanto en la secreción de la hormona con un alivio de los síntomas de melancolía en el TAE (18,47).

La implicación de la melatonina en la sincronización de los ritmos biológicos se ha sugerido por experimentos tanto básicos como clínicos. Se sabe que la sensibilidad de

los receptores a la melatonina descritos en diversas estructuras del SNC, se modifica a lo largo del día (71). Además la administración de la hormona a voluntarios sanos en vuelos intercontinentales produce una mejoría en los síntomas provocados por la alteración del horario (Jet-Lag) (8,10). Se ha sugerido que el Jet-Lag se presenta por una desincronización de los ritmos biológicos; la administración de la melatonina produce una resincronización de tales ritmos mejorando el estado del sujeto. Por esta evidencia, se ha sugerido que la melatonina podría tener aplicaciones clínicas en sujetos que presentan alteraciones en sus ritmos biológicos, tales como los enfermos deprimidos o los trabajadores con turnos alternos.

#### FARMACOCINETICA DE LA MELATONINA

Vakkuri y col. en 1985 (80) determinaron que la vida media plasmática de la melatonina exógena aplicada en humanos es de 40 min. Estos resultados son semejantes a los obtenidos previamente después de la administración de 30-100 mg de melatonina cristalina a individuos sanos. Los niveles que se observaron en los sujetos estudiados llegaron a ser de entre 350 a 10000 veces mayores a las concentraciones fisiológicas. La variación en los

niveles obtenidos se debe probablemente a su limitada solubilidad en agua y su consecuente absorción irregular en sujetos con diversos regimenes nutricionales y particularidades de absorción intestinal.

Con el fin de aplicar la melatonina en la clinica, se han hecho ensayos para obtener niveles plasmaticos elevados durante un periodo prolongado de tiempo, que semejen la curva de liberación fisiológica de la hormona. Una preparación oral de liberación prolongada elevó los niveles plasmáticos por 5-7 horas (1), sin embargo el estado nutricional de los individuos influyó significativamente en la duración de la presentación del pico plasmático de la melatonina.

Un régimen en el cuál se aplicaron 3 dosis de melatonina a intervalos de una hora, logró elevar los niveles plasmaticos durante 4-6 horas (86).

Los estudios en los que se administró melatonina exógena en humanos fueron revisados por Lerner y col. en 1978 (45) y comprenden a 96 individuos en estudios realizados desde el inicio de la década de los 60. En esta revisión se encontró que los efectos colaterales y la toxicidad de la melatonina exógena son mínimos. La dosis oral fué de hasta 6.6 g diarios por 35 días (44). La primera persona que recibió melatonina por via oral (45) aún no



había presentado ningún dato de posible toxicidad retardada después de 18 años de observación. De la amplia revisión bibliográfica de Lerner y col., los autores concluyeron que la melatonina tiene un amplio margen de seguridad al ser administrada a pacientes en diferentes estudios clínicos. Además la FDA autoriza el uso de la melatonina para fines de investigación en humanos (10).

Los estudios clínicos más recientes han usado dosis de melatonina exógena de alrededor de 10 mg diarios (52,7) y se ha puesto énfasis en aplicar las dosis de la hormona al anochecer o por la noche antes de la hora de dormir para obtener efectos óptimos (7).

#### NIVELES DE MELATONINA EN PACIENTES DEPRIMIDOS

Se ha reportado una disminución de los niveles de melatonina en pacientes deprimidos y sobre todo en aquellos con una prueba de supresión a la dexametasona positiva (88,72). En la tabla 1 se resumen los principales estudios en los que se midieron los niveles de melatonina en pacientes deprimidos antes de iniciar algún tratamiento antidepresivo.

El peso de la evidencia parece apoyar la hipótesis de que

los estados depresivos cursan con niveles bajos de melatonina:

Por otra parte el único estudio que reporta niveles nocturnos normales de melatonina es el de Thompson y col. (77), quienes estudiaron 9 pacientes con depresión comparándolos con un grupo control. Los pacientes en este protocolo estaban recibiendo dosis no especificadas de alguna benzodiazepina y de acuerdo con diversos trabajos (54, 38) estas drogas ansiolíticas pueden alterar la secreción de melatonina.

#### EFFECTO DE FARMACOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LOS NIVELES DE MELATONINA

Se encuentra bien establecido por estudios en animales de experimentación, que la secreción de melatonina se encuentra íntimamente ligada a un mecanismo noradrenérgico (40,32). La inhibición de la recaptura de la noradrenalina por un antidepresivo aumenta la secreción de melatonina en el hombre (26). Se observaron dichos efectos al utilizar la desipramina y la (+) oxaprotalina, ambos potentes inhibidores de la recaptación de la noradrenalina. Por otra parte, sabemos que la desipramina inicialmente bloquea los alfa 1 adrenoreceptores postsinápticos, lo cual reduce la

neurotransmisión noradrenérgica (79), pero durante la administración crónica de desipramina se observan cambios adaptativos en los beta 1, alfa 1 y alfa 2 adrenoreceptores con variadas acciones en la neurotransmisión noradrenérgica.

En animales de experimentación tratados con antidepresivos la secreción de melatonina está aumentada durante la administración aguda de antidepresivos tricíclicos, mientras que se encuentra disminuida durante su administración prolongada, lo cual puede ser explicado por una reducción en la neurotransmisión noradrenérgica probablemente como consecuencia de una regulación hacia abajo de los beta adrenoreceptores de la pineal (25).

En pacientes con depresión tratados durante 7-21 días con desipramina, se observa un significativo aumento de los niveles plasmáticos de melatonina (78). Igualmente Sack y Lewy (66) encontraron un incremento en la excreción urinaria de 6-sulfatoximelatonina en 4 pacientes deprimidos después de 21 días de tratamiento con desipramina.

Estas y otras observaciones nos llevan a la conclusión, de que el tratamiento crónico con desipramina aumenta la secreción de melatonina en pacientes con depresión (31).

pero al parecer no en voluntarios sanos.

Igualmente podemos constatar que la administración prolongada de desipramina no reduce la secreción de melatonina como sucede en animales de experimentación. Un reciente estudio con la fluvoxamina, un inhibidor selectivo de la 5-hidroxitriptamina, mostró un incremento de las concentraciones plasmáticas de melatonina en el hombre (28).

#### EFFECTO DE LOS INHIBIDORES DE LA MONOAMINOXIDASA SOBRE LOS NIVELES DE MELATONINA

Sabemos que las fibras noradrenérgicas de la pineal contienen la forma A de la enzima monoaminoxidasa (MAO) que metaboliza preferentemente la serotonina y la noradrenalina, mientras que los pinealocitos contienen la MAO de tipo B, que metaboliza feniletilamina y la dopamina.

Varios estudios (16, 39, 59) habían reportado que nuevos IMAO selectivos de la MAO-A como la brofaromina estimulaban la secreción diurna de melatonina en humanos y en ratas. En razón de este hallazgo se generalizó la hipótesis según la cuál los niveles diurnos de melatonina (normalmente bajos durante el día)

reflejaban la inhibición central de la MAO-A. Sin embargo esta hipótesis quedó descartada por la evidencia publicada posteriormente por Scheinin (68) quien encontró que la moclobemida (un inhibidor reversible de la MAO-A) no aumenta los niveles diurnos de melatonina en humanos.

Otra hipótesis explica como los IMAO podrían ejercer efecto antidepresivo al interactuar con la melatonina. El aumento diurno de la melatonina inducida en humanos por los IMAO podría retrasar el ritmo circadiano interno (68). Este retraso ayudaría a sincronizar el reloj interno que se encuentra adelantado en algunos pacientes deprimidos. Kripke en 1983 (68) demostró este adelanto interno en por lo menos un subgrupo de pacientes deprimidos.

El hecho de que algunos fármacos incrementan los niveles plasmáticos nocturnos de melatonina y el que posean actividad antidepresiva ha sido teóricamente analizado por algunos autores quienes no han logrado establecer una hipótesis concordante (9, 60, 68). Sabemos que se obtiene un aumento inmediato de la melatonina nocturna después de una dosis única de antidepresivos; ahora bien, es bien sabido que el efecto antidepresivo de estos fármacos se inicia después de 2 a 4 semanas de tratamiento continuo. Lo anterior se podría explicar

planteando la hipótesis de que los ritmos internos son resistentes a los cambios en breves periodos de tiempo. Un estudio en voluntarios sanos demostró que un retraso de tres horas en la puesta del sol requería 7 días para ser transformado en una hora de retraso en el ritmo endógeno de la melatonina (46). Basicamente la melatonina ejercería su efecto antidepresivo al resincronizar los ritmos internos de los pacientes.

Golden y col. (33) encontraron una disminución de la actividad noradrenérgica en pacientes deprimidos con tratamientos antidepresivos asociada al incremento del metabolito 6-OH-melatonina en la orina. Supusieron que esto se debía a un aumento en la eficiencia de la función noradrenérgica en los pacientes debida a un efecto de "down regulation" de sus receptores beta, lo cual producía una mayor estimulación de los pinealocitos y un aumento de la melatonina circulante, mientras que disminuía la cantidad de los metabolitos plasmáticos de la norepinefrina.

#### INFLUENCIA DE FARMACOS DIVERSOS SOBRE LOS NIVELES DE MELATONINA

La melatonina parece ser una hormona cuya secreción refleja adecuadamente los estados de la función adrenérgica

central. Al contrario de otros órganos regulados por el sistema nervioso autónomo, la pineal sólo tiene innervación simpática postganglionar y carece de actividad antagonista de tipo colinérgico. Aunque ha sido difícil estimular la secreción de melatonina con agonista beta adrenérgicos durante el día, al administrar beta bloqueadores se interfiere con el aumento nocturno de la melatonina (84, 89).

McIntyre y col. (54) reportaron una supresión de los picos nocturnos de melatonina al administrar una sola dosis de la benzodiacepina alprazolam en voluntarios sanos. La mayoría de los pacientes con trastornos depresivos y trastornos de pánico también son tratados con benzodiacepinas por lo cual se tiene que tomar en cuenta el posible efecto de estos fármacos sobre los niveles plasmáticos de la melatonina.

Tanto 5-metoxipsonaleno (5 MOP) (69) como la destir-gama-endorfina (DTGE) (24) aumentan los niveles de melatonina por un mecanismo desconocido. El (5 MOP) es una sustancia fotosensibilizante que es usada para inducir la repigmentación de la piel en casos de vitiligo y psoriasis (34). La (DTGE) es un péptido que fue usado en investigaciones clínicas en esquizofrénicos crónicos con resultados inconsistentes. En estudios controlados y siguiendo el método doble ciego (70,24), ambas

sustancias han mostrado inducir una mejoría sustancial de los síntomas depresivos en los pacientes estudiados después de un periodo de tratamiento breve, de solo 7 días. Este hecho es de importancia clínica, mas aún si tomamos en cuenta que ningún antidepresivo surte su acción antes de 14-21 días.

#### EFFECTOS FARMACOLOGICOS DE LA MELATONINA EXOGENA

El estudio clínico de Anton Tay y col. fue pionero al detectar un aumento del estado de ánimo consecutivo a dosis moderadas de melatonina (5). Sin embargo un estudio clínico de Carman y col.(22) mostró la agudización de los síntomas depresivos en una muestra de 6 pacientes con el diagnóstico de depresión. En este estudio se usaron dosis muy elevadas de melatonina (hasta 1g/día) y la administración de la hormona fué en horarios variables, por lo que queda únicamente como un relato casuístico. En otra revisión reciente (71) se hace énfasis en los cambios de sensibilidad de los receptores de la melatonina durante las 24 h. del día, lo cuál podría explicar el porqué la melatonina no tuvo el efecto farmacológico deseado en el estudio de Carman. Por otro lado, en un estudio con cultivo de células N1E-115 y MDCK realizado por Benitez y col (14), se observó que la melatonina tiene un efecto máximo que depende de

FALLA DE ORIGEN



su concentración; sobrepasada la concentración ideal tiene efectos contrarios sobre el crecimiento de domos y otros aspectos de las células en cultivo. Con las dosis que fueron aplicadas en el estudio de Cárman pueden haberse excedido las dosis para producir una concentración plasmática ideal de melatonina. La evidencia acumulada recientemente apoya el concepto de una ventana terapéutica cuando la melatonina exógena es aplicada en humanos.

La mayoría de los estudios clínicos con melatonina coinciden en señalar su capacidad para inducir el sueño o causar somnolencia (5, 85). Las dosis elevadas de melatonina pueden inducir cefalea y/o cólicos abdominales. La melatonina no tuvo efectos benéficos al ser aplicada en casos de esquizofrenia (45), enfermedad de Parkinson (61) o en casos de corea de Huntington (22). La acción de la dosis de melatonina exógena en el tratamiento de diversas formas de epilepsia aún es muy controvertida, aunque se ha observado una normalización de las ondas electroencefalográficas en estos pacientes (5).

La melatonina exógena al ser administrada en humanos presenta un metabolismo importante a su primer paso por la circulación enterohepática (42). Publicaciones recientes proponen como mejores vías de aplicación de esta hormona las vías que evitan este primer paso

metabólico por el hígado. De estas vías, que incluyen la parenteral y la intranasal, la vía sublingual descrita por Herrera y col. (36) parece ser la más adecuada para su uso en la investigación clínica.

#### OBSERVACIONES FINALES:

En los mecanismos que controlan la secreción de la melatonina intervienen indolaminas, catecolaminas, receptores adrenérgicos, AMPc, metilación, sensibilidad a la luz y generadores centrales de ritmo, todos ellos relacionados también con los trastornos afectivos. Toda una serie de fármacos relacionados con el tratamiento y el estudio de la depresión afectan al mismo tiempo los niveles de melatonina y la función de la pineal. Los niveles de melatonina están disminuidos en pacientes deprimidos y el aumento de los niveles de melatonina en estos pacientes parece estar asociado con su mejoría clínica. En vista de toda esta evidencia resultaría de interés estudiar a fondo los aspectos clínicos de la administración de la melatonina en la depresión. Son necesarios estudios clínicos adecuadamente controlados que intenten modificar directamente los ritmos endógenos a través de dosis de melatonina exógena, y protocolos en los cuales se asocie la melatonina con antidepresivos para detectar posibles sinergismos o cambios en la duración de la instalación del efecto antidepresivo.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante los últimos años la investigación alrededor de la hormona melatonina ha demostrado cada vez más relaciones con los trastornos afectivos. Sin embargo no se han realizado ensayo clínicos controlados para estudiar los efectos de la melatonina en pacientes con depresión.

Como ya se mencionó anteriormente la biosíntesis y la secreción de la melatonina son procesos regulados por el ciclo luz-obscuridad (fotoperiodo) a través del sistema noradrenérgico (48). En los pacientes con depresión los niveles de melatonina plasmática se encuentran disminuidos; dicha disminución puede ser el resultado secundario de la reducción del tono noradrenérgico en el sistema nervioso central o bien la consecuencia de una alteración en el sistema serotoninérgico central (27). Sin embargo dado que se ha descrito que los desórdenes depresivos se presentan de manera cíclica (diurna o estacional), y de que la función principal de la melatonina es la de sincronizar la actividad biológica del sistema nervioso central se propone como hipótesis que la disminución o el desfasamiento de la secreción de la melatonina en los pacientes deprimidos,

podrían estar involucrados etiológicamente en el proceso mismo de la enfermedad depresiva o bien podrían influenciar el desarrollo y el curso de la misma.

Con el presente protocolo se pretende estudiar el efecto de la melatonina dada a dosis específicas y con horario fijo en pacientes con depresión mayor que además reciben tratamiento antidepresivo convencional a base de un antidepresivo tricíclico (imipramina). Se plantea la hipótesis de que los niveles disminuidos de melatonina intervienen en la génesis de la depresión y por lo tanto se esperan cambios favorables en los estados clínicos de pacientes deprimidos con la aplicación exógena de esta hormona.

#### OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

- Determinar la efectividad terapéutica y el inicio de la acción antidepresiva de dosis vespertinas y matutinas de melatonina sublingual asociadas a la imipramina, comparado con un grupo control que recibe únicamente imipramina, en pacientes con depresión mayor.
- Determinar posibles efectos secundarios ocasionados por la administración de dosis de melatonina en pacientes deprimidos y sus posibles interacciones con la

imipramina.

#### POBLACION A ESTUDIAR

Se seleccionaron 28 pacientes de ambos sexos, con una edad comprendida entre los 18 y 65 años, que reunían los siguientes criterios:

- Diagnóstico de depresión mayor, episodio único o recurrente y con o sin melancolía según el DSM-III-R.
- Que al momento de ser valorados tuvieran una calificación mínima de 18 puntos en la Escala de Depresión de Hamilton (EDH) (35).
- Que no presentaran ninguna contraindicación para el uso de antidepresivos tricíclicos.
- Que acepten firmar una hoja de consentimiento voluntario del tratamiento, después de habérseles informado verbalmente del carácter del estudio.
- Que no hayan recibido ningún tratamiento antidepresivo los 15 días previos al inicio del estudio.

Además se parearon 10 controles sanos con los sujetos con

diagnóstico de depresión mayor por balanceo en el caso de las edades y por randomización en el caso de los sexos. Con estos sujetos se pretende valorar los niveles plasmáticos de melatonina en la población sana que estamos estudiando. Los controles sanos no deberán encontrarse en tratamiento por alguna enfermedad o recibir psicofarmacos por lo menos tres semanas antes del inicio de su estudio.

#### CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes en quienes existía una contraindicación para el uso de antidepresivos, por la presencia de alguna enfermedad física importante, corroborada en la historia clínica o por los exámenes de laboratorio.
- Pacientes lactantes, embarazadas, o con posibilidades de un embarazo durante el curso del estudio y que no sigan algún método anticonceptivo confiable.
- Pacientes con antecedentes de falta de respuesta a dos tratamientos antidepresivos previos, administrados a dosis y tiempo adecuados, de acuerdo al criterio del evaluador.
- Pacientes con riesgo suicida elevado o de difícil control.

- Pacientes con riesgo suicida elevado o de difícil control.
- Pacientes con dependencia o abuso de alcohol de acuerdo a los criterios del DSM-III-R (3).
- Pacientes quienes reciban psicofármacos, fuera de los permitidos durante el estudio y que no sea factible suspender.
- Pacientes que están recibiendo algún fármaco que pueda afectar el estado de ánimo, tal como propranolol, clonidina, reserpina, etc... y que no pueda ser substituido o suspendido.

## METODOLOGIA

En el estudio participaron 28 pacientes entre 18 y 65 años de edad, de ambos sexos, con un puntaje en la escala de Hamilton inicial mayor de 18 puntos y dispuestos a una hospitalización durante por lo menos 14 días. Todos fueron sujetos a una semana de placebo y al no responder (criterio de respuesta: mejoría Ham > 50% del puntaje inicial) se incluyeron para participar en el estudio. Los participantes debieron cumplir los criterios del DSMIII-R para depresión mayor, episodio único o recurrente, con o sin melancolía. Ninguno de ellos tenía una contraindicación para el uso de ADTC y se les pidió

consentimiento escrito posterior a una explicación del estudio.

El estudio tuvo una duración de 6 semanas después de la semana de tratamiento de placebo (tabla 4).

A todos los sujetos se les practicó un examen físico completo, exámenes de laboratorio (BH, OS, prueba del embarazo, TSH, T3 y T4) y un electroencefalograma los días 0 y 42 del estudio. Durante el día 0 y 28 del tratamiento se les tomó una muestra de sangre para la determinación de niveles séricos de melatonina nocturna.

Todos los pacientes recibieron tratamiento farmacológico a base de imipramina 75 mg inicialmente y 150 mg a partir del tercer día. Se les asignó aleatoriamente a uno de tres grupos, el primer grupo quedó integrado por 9 pacientes (7 mujeres y 2 hombres) con una media de edad de 44.2 años y desviación estándar de 8.95 años (Tabla 4), este grupo recibió 20 mg de melatonina sublingual diluida en etanol a las 8 horas y placebo a las 20 horas; el segundo grupo se integró por 9 pacientes (7 mujeres y 2 hombres) con una media de edad 42.1 años y desviación estándar de 9.99 años, el cual recibió placebo a las 8 horas y la misma dosis de melatonina sublingual a las 20 horas; y el tercer grupo se integró por 10 pacientes (7 mujeres y 3 hombres) con una media de edad de 40.6 años y desviación estándar de 8.69 años, este grupo recibió únicamente placebo a las 8 y las 20



horas. No se encontraron diferencias en la distribución de los grupos por sexo [chi cuadrada(2)0.2074; p0.9011] ni entre las medias de edades [F(2,25)0.33; n.s.](Tabla 4). A partir del día 14 del estudio los pacientes dejaron de recibir gotas sublinguales y fueron tratados únicamente con imipramina (Tabla 3). Con el fin de adquirir certeza de que los pacientes estudiados de los tres grupos se encontraban ingiriendo dosis terapéuticas de imipramina, se determinó el día 14 del estudio niveles séricos de imipramina. Las valoraciones clínicas se llevaron a cabo cada dos días durante los primeros 14 días y cada 7 días hasta completar 6 semanas de estudio: Hamilton de depresión 21 reactivos (35), escala de depresión de Carroll (23) y lista para chequeo de efectos colaterales. En este estudio también se contó con un grupo control de 10 voluntarios sanos a quienes se tomó durante la noche (8 PM - 8 AM) una muestra sanguínea cada 2 horas para determinar los niveles de secreción de melatonina y compararlos con los 3 grupos de pacientes con depresión mayor.

Será motivo de una publicación posterior, el análisis de los datos referentes a la secreción de melatonina. Esta tesis solo comprende los resultados clínicos de los tres grupos de pacientes con depresión hasta ahora estudiados.

## RESULTADOS

La comparación de los grupos en su respuesta clínica se hizo a través de análisis a lo largo del tratamiento de los puntajes obtenidos de la aplicación de las escalas de Hamilton y Carroll para depresión. El contraste estadístico se efectuó con análisis de varianza mixto con una variable entre (grupos) y una variable intra (mediciones a lo largo del tiempo: 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 21, 28, 35, 42 días). No se encontraron diferencias entre grupos en ninguna de las dos escalas: [F(2,25)=1.519; p=0.238] para Hamilton (Gráfica 1) y [F(2,25)=1.345; p=0.279] para Carroll (Gráfica 2).

La respuesta a lo largo del tiempo resultó significativa para ambas escalas: [F(12,300)=47.519; p<0.001] para Hamilton y [F(12,300)=97.258; p<0.001] para Carroll. No hubo significancia para la interacción grupo-tiempo: [F(24,300)=0.937; p=0.552] para Hamilton y [F(24,300)=0.945; p=0.541] para Carroll. Lo anterior significa que la respuesta en el tiempo fue similar entre los grupos.

Con el fin de detectar efectos más finos de la melatonina se compararon las medias de los puntajes de cada ítem del Hamilton entre los grupos a lo largo del tratamiento. Utilizando los procedimientos estadísticos antes descritos se encontraron diferencias entre grupos en el ítem 5 (Insomnio intermedio)(Gráfica 3) [F(2,25)=5.750; p=0.009], la comparación múltiple indicó que el grupo

que recibió melatonina por la mañana fue diferente a los otros dos, mostrando mayor intensidad del síntoma a lo largo del tratamiento. También hubo diferencias en el ítem 6 (Insomnio terminal)(Gráfica 4), en este ítem la diferencia se refirió a la interacción grupo-tiempo [ $F(24,300)=2.129$ ;  $p=0.003$ ], esta interacción se manifiesta en los días 8, 10, 12, 14 en los cuales el síntoma presentó más intensidad para el grupo con melatonina en la mañana.

Se realizó un análisis de supervivencia para respuesta al tratamiento donde el criterio de respuesta fue el decremento del 50% en la escala de Hamilton (Gráfica 5 y 6). Las curvas de supervivencia de los tres grupos tienen intervalos de confianza al 95% que se traslapan a lo largo del estudio (Gráfica 5), lo que indica que el criterio de respuesta al tratamiento fue similar en los tres grupos.

La cantidad de pacientes que respondieron al tratamiento (mejoría mayor al 50% en la escala de Hamilton de 21 reactivos) fueron los que se observan en la tabla 5 y tampoco fueron significativos al análisis de supervivencia.

## DISCUSION

En los tres grupos responden más individuos al tratamiento a lo descrito en la literatura mundial (Tabla 6). La

razón de esto puede ser que al ingresar pacientes con depresiones severas y que aceptaron su internamiento se haya descartado a pacientes con peor pronóstico y un diagnóstico menos claro. No se pudo corroborar con la presente muestra (mitad del estudio) la hipótesis principal propuesta que fue observar una mejoría más importante y sobre todo más rápida con el suplemento de melatonina en el tratamiento antidepresivo. Esto se puede interpretar como una ausencia de acción de la melatonina sobre el afecto o que la acción se pierde por el efecto antidepresivo de la imipramina que oscurece un efecto más sutil de la melatonina. El análisis de la muestra completa de este estudio podría dar respuesta a esta interrogante. Por otro lado si se observan algunos resultados llamativos por demás inesperados. La aplicación de melatonina fuera de su fase de secreción normal o sea por la mañana causa alteraciones notables en el sueño intermedio y terminal al analizar por separado los ítems de la escala de Hamilton en los tres grupos. Esto se encuentra en acuerdo con lo descrito en publicaciones recientes (James SP y col. 1990) en las cuáles se ha encontrado una relación entre la pineal y la regulación del ciclo sueño vigilia.

El aumento de los niveles de melatonina posterior a un periodo de tratamiento con antidepresivos tricíclicos va en acuerdo con estudios previos. En un análisis con los

datos completos de nuestra muestra esperamos encontrar diferencias entre las diferentes modalidades de tratamiento usadas en nuestro estudio.

## CONCLUSIONES

Con los resultados presentados con la mitad de la muestra (28 pacientes) del estudio, estamos en la posibilidad de hacer las siguientes conclusiones:

La hipótesis principal propuesta, de poder observar una respuesta antidepresiva más rápida con la administración conjunta de Melatonina+Imipramina, no fue corroborada, ya que los tres grupos presentaron una disminución semejante de la puntuación en las escalas de Hamilton y Carroll, no mostrando diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento.

Hasta ahora estamos en la posibilidad de afirmar que la asociación de 20 mg de Melatonina+Imipramina, no induce una remisión más rápida de la sintomatología depresiva la compararlo con la administración de imipramina sola.

En el grupo de pacientes a los cuales se asoció la Melatonina fuera de su fase de secreción fisiológica, o sea por la mañana, se observó un incremento significativo en el ítem de insomnio intermedio y terminal, comparado con los grupos que recibieron la imipramina sola y el que recibió la asociación de imipramina + melatonina por la noche.

## BIBLIOGRAFIA

1. ALDHOUS M, FRANEY C, WRIGHT J, ARENDT J: Plasma concentrations of melatonin in man following oral absorption of different preparations. *Br J clin Pharm*, 19:517-521, 1985.
2. ALTSCHULE MD: The four phases of pineal studies. En: *Frontiers of Pineal Physiology*. Altschule MD (ed). MIT Press, Cambridge. pp 1-4, 1975.
3. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third edition Revised. Washington, D.C. American Psychiatric Association, 1987.
4. AMSTERDAM J, BRUNSWICK D, MENDELS J: The clinical application of tricyclic antidepressant pharmacokinetics and plasma levels. *Am J Psychiatry*, 137:653-62, 1980
5. ANTON-TAY F, DIAZ JL, FERNANDEZ-GUARDIOLA A: On the effect of melatonin upon human brain. Its possible therapeutic implications. *Life Sciences*, 10(I):841-950, 1971.

6. ANTON-TAY F: Melatonin: Effects on brain function. *Advan Biochem Psychopharmacol* 11:315-324, 1974.
7. ARENDT J, BORBELY AA, FRANEY C, WRIGHT J: The effect of chronic, small doses of melatonin given in the late afternoon on fatigue in man: A preliminary study. *Neuroscience Letters*, 43:317-321, 1984.
8. ARENDT J: Assay of melatonin and its metabolites: Results in normal and unusual environments. *Journal of Neural Transmission (supl.)*, 21:11-33, 1986.
9. ARENDT J: Chronobiology of melatonin. *ISI Atlas of Science: Pharmacology*, 1:257-261, 1987.
10. ARENDT J: Melatonin: A new probe in psychiatric investigation? *Brit J Psychiatry*, 155:585-590, 1989.
11. AXELROD J: The pineal gland: a neurochemical transducer. *Science*, 184:1341-8, 1974.
12. BECK-FRIIS J, VON ROSEN D, KJELIMAN BF, LJUNGGREN JG, WETTERBERG L: Melatonin in relation to body measures, sex, age, season, and the use of drugs in patients with major affective disorder and healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology*, 9:261-277, 1984.

13. BECKER WJ: Epilandoi bei dementia praecox. Therapeut Halbmonatscher, 34:667-8, 1920.
14. BENITEZ-KING G, HUERTO-DELGADILLO L, ANTON-TAY F: Melatonin effects on the cytoskeletal organization of MDCK and Neuroblastoma N1E-115 cells. J. of Pineal Research, 9:209-220, 1990.
15. BERLANGA C, CORTEZ J, BAUER J: Validación de la escala de depresión de Carroll en español. Enviada para publicación a Acta Psiquiátrica y psicológica de America Latina, Dic 1990.
16. BIECK PR, ANTONIN K-H, BALON R, OXENKRUG G: Effect of brofaromine and pargyline on human plasma melatonin concentrations. Prog. Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat, 12:95-101, 1988.
17. BOYCE PM: Sulphatoxymelatonin in melancholia. Am J Psychiatry, 142:125-127, 1985.
18. BROADWAY J, FOLKARD S, ARENDT J. Bright light phase shifts the human melatonin rhythm in Antarctica. Neurosci Lett (en prensa).
19. BROWN R, KOCSIS JH, CAROFF S, AMSTERDAM J, WINOKUR A, STOKES P, FRAZER A: Nocturnal serum melatonin in major



- depressive disorders before and after desmethylimipramine treatment. *Psychopharmacology Bull*, 21:579-81, 1985.
20. BROWN R, KOCIS JH, CAROFF S, AMSTERDAM J, WINOKUR A, STOKES PE, FRAZER A. Differences in nocturnal melatonin secretion between melancholic patients and control subjects. *Am J Psychiatry*, 142:811-816, 1985.
21. CARDINALI DP: Melatonin: a mammalian pineal hormone. *Endocr Rev*, 2:327-354, 1981.
22. CARMAN JS, POST RM, BUSWELL R, GOODWIN FK: Negative effects of melatonin on depression. *Am J Psychiatry*, 133(10):118-16, 1976.
23. CARROLL BJ, FEINBERG M, SMOUSE PE: The Carroll rating scale for depression I. Development, reliability and validation. *Br J Psychiatry*, 158:194-200, 1981.
24. CHAZOT G, CLAUSTRAT B, BRUN J, OLIVIER M: Rapid antidepressant activity of desylc gamma endorphin: Correlation with urinary melatonin. *Biol Psychiatry*, 20:1026-1030, 1985.
25. CHECKLY SA, PALAZIDOU E: On melatonin, clinical perspectives. Philbrick MA, Thompson C (ED) pp 190-204,

1988.

26. CHECKLY SA, THOMPSON C, BURTON S, FRANEY C, ARENDT J: Clinical studies of the effect of (+) and (-) oxaproteline on noradrenaline uptake. *Psychopharmacology*, 87:116-18, 1985.
27. CLAUSTRAT B, CHAZOT G, BRUN J, JORDEN D, SASSOLAS G: A chronobiological study of melatonin and cortisol secretion in depressed subjects: plasma melatonin, a biochemical marker in major depression. *Biol Psychiatry*, 19:1215-28, 1984.
28. DEMISCH K: Melatonin and cortisol increase after fluvoxamine. *Brit J of Clin Pharmacology*, 22:620-2, 1986.
29. DEMISCH L, DEMISCH K y NICKELSEN T: Influence of dexamethasone on nocturnal melatonin production in healthy adult subjects. *Journal of Pineal Research*, 5:317-322, 1988.
30. EBADI M: Regulation of the synthesis of melatonin and its significance to neuroendocrinology. En: *The pineal gland*. Reiter RJ (ed.). Raven Press. Nueva York, pp. 1-38, 1984.

31. FRANEY C, ALDHOUS M, BURTON S, CHECKLEY S, ARENDT J: Acute treatment with desipramine stimulates melatonin and 6-sulphatoxy melatonin production in man. *Br J clin Pharmacol*, 22:73-79, 1986.
32. FRIEDMAN, COOPER T, YOCCA F: The effect of imipramine treatment on brain serotonin receptors and beta-adrenoceptors and on pineal beta-adrenergic function in adult and aged rats. *European J of Pharmacology*. 123:351-356, 1986.
33. GOLDEN RN, MARKEY SP, RISBY ED, RUDORFER MV, COWDRY RW, POTTER WZ: Antidepressants reduce whole-body norepinephrine turnover while enhancing 6-hydroxymelatonin output. *Arch Gen Psychiatry*, 45:150-154, 1988.
34. GOODMAN AG, GOODMAN S, GILMAN A: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Edit. Panamericana, 6a. ed. en español, Mex. D.F., 1982.
35. HAMILTON M: A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23:56, 1960.
36. HERRERA JE, CARRANZA J, CHAVEZ F, HUAPE S, ALANIS F, LAZARO A: Therapeutic effectiveness of single dose of sublingual melatonin. En programa del V coloquio del

FALLA DE ORIGEN

European Pineal Study Group, Surrey Inalaterna, 2-7 de sept. 1990.

37. JIMERSON DC, LYNCH HJ, POST RM, WURTMAN RJ, BUNNEY WF: Urinary melatonin rhythms during sleep deprivation in depressed patients and normals. *Life Sci*, 20:1501-8, 1977.
38. KABUTO M, NAMURA I, SAITOH Y: Nocturnal enhancement of plasma melatonin could be suppressed by benzodiazepines in humans. *Endocrinologia Japonica*, 33:405-14, 1986.
39. KING TS, RICHARDSON BA, REITER RJ: Regulation of rat pineal melatonin synthesis: Effect of monoamine oxidase inhibition. *Mol Cell Endocrinol*, 25:327-338, 1982.
40. FLEIN DC: The pineal gland: A model of neuro-endocrine regulation in the hypothalamus. Reichlin S, Baldessarini RJ y Martin JB (ed.), Raven Press, Nueva York, pp. 303-27, 1978.
41. KRAJL M: A rapid microfluorometric determination of monoamine oxidase. *Biochem Pharmacol*, 14:1683-1685, 1965.
42. LANE EA, MOSS HB: Pharmacokinetics of melatonin in man: First pass hepatic metabolism. *J Clin Endoc and Metab*,

61:6:1214-16, 1985.

43. LERNER AB, CASE JD, TAKAHASHI Y: Isolation of melatonin and 5-methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal glands. J Biol Chem, 235:1992-97, 1960.
44. LERNER AB, CASE JD: Melatonin. Fed Proc, 19:590-92, 1960.
45. LERNER AB, NORDLUND JJ: Melatonin Clinical Pharmacology. Journal of Neural Transmission (supl.), 15:339-47, 1978.
46. LEWY A, SINGER C: Immediate and delayed effects of bright light on human melatonin production: Shifting "dawn" and "dusk" shifts the dim light melatonin onset. Ann NY Acad Sci, 453:253-259, 1985.
47. LEWY AJ, SACK RL, MILLER LS, HOBAN TM: Anti-depressant and circadian phase-shifting effects of light. Science, 235:352-4, 1987.
48. LEWY AJ, WEHR TA, GOODWIN FK, NEWSOME DA, MARKEY SP: Light suppresses melatonin secretion in humans. Science, 210:1267-9, 1980.
49. LEWY CR, WEHR TA, GOLD PW, GOODWIN FK: Plasma melatonin in manic depressive illness. En: Catecholamines. Basic

**FALLA DE ORIGEN**

and Clinical Frontiers II, Usdin E, Kopin IJ, Barchas J. (eds.) Pergamon Press, Oxford, pp. 1173-75, 1979.

50. LINCOLN GA, EBLING FJP, ALMEIDA OFX: Generation of melatonin rhythms. En: Ciba Foundation Symposium 117, Photoperiodism, Melatonin and the Pineal. Evered D, Clark S, (eds.), Pitman, Londres, pp. 129-48, 1985.
51. LOWRY OH, ROSENBRUGH NJ, FARRAL AL, RANDALL RJ: Protein measurement with the folin phenol reagent. J Biol Chem, 193:265-271, 1951.
52. MALLO C, ZAIDAN R, FAURE A, BRUN J, CHAZOT G, CLAUSTRAT G: Effects of a four-day nocturnal melatonin treatment on the 24 h plasma melatonin, cortisol and prolactin profiles in humans. Acta Endocrin (Copenh), 119:447-480, 1989.
53. MEFFORD IN, BARCHAS JD: Determination of tryptophan and metabolites in rat brain and pineal tissue by reversed-phase high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. Journal of Chromatography, 181:187-193, 1980.
54. MCINTYRE I, BURROWS G, NORMAN T: Suppression of plasma melatonin by a single dose of the benzodiazepine alprazolam in humans. Biol Psychiatry, 24:105-108, 1990.

55. MENDLEWICZ J, BRANCHEY L, WEIBERG V, BRANCHEY M, LINKOWSKI P, WEITZMAN ED: The 24 hour pattern of plasma melatonin in depressed patients before and after treatment. *Psychopharmacology*, 4:49-55, 1980.
56. NAIR NPV, HARIHARASUBRAMANIAN N, PILAPIL C, ISAAC I, THAVUNDAYIL JX: Plasma melatonin, an index of brain ageing in humans? *Biol Psychiatry*, 21:141-150, 1986.
57. NAIR NPV, HARIHARASUBRAMANIAN N, PILAPIL C: Circadian rhythms of plasma melatonin in endogenous depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 8:715-718, 1984.
58. ORSULAK P, SINK M, WEED J: Blood collection tubes for tricyclic antidepressant drugs: A reevaluation. *The Drug Monitor*, 6:444-8, 1984.
59. OXENKRUG GF, McCAULEY R, McINTYRE IM, FILIPOWICZ C: Selective inhibition of MAO-A but not MAO-B activity increases rat pineal melatonin. *J Neural Transm*, 61:265-270, 1985.
60. OXENKRUG GF, McINTYRE IM, BALON R, JAIN AK, APPEL D, McCAULEY RB: Single dose tranylcypromine increases human plasma melatonin. *Biol Psychiatry* 21:1081-1085, 1986.

61. PAPAVALILIOU PS, COTZIAS GC, DUBY SE y col.: Melatonin and Parkinsonism. JAMA, 221:88, 1972.
62. REITER JR: Comparative aspects of pineal melatonin rhythms in mammals. Atlas of Science 0894(3761), pp 111-16, 1988.
63. REITER RJ: Normal patterns of melatonin levels in the pineal gland and body fluids of humans and experimental animals. J Neural Transm (Suppl), 21:35-54, 1986.
64. ROSENTHAL NE, DAVID AS, GILLIN JC: Seasonal Affective Disorder. Arch Gen Psychiatry, 41:72-90, 1984.
65. PANEK S Y COL.: Quantitative Homogeneous Enzyme Immunoassays for Amitriptyline, Nortriptyline, Imipramine, and Desipramine. Clin Chem 32:5:768-772, 1986.
66. SACK RL, LEWY AJ: Desmethylinipramine treatment increases melatonin production in humans. Biological psychiatry, 21:406-9, 1986.
67. SECRETARIA DE SALUD: Dirección General de Asuntos Jurídicos. Dirección General de Investigaciones y Desarrollo Tecnológico: Reglamento de la Ley General de



Salud en Materia de Investigación para la Salud. México, 1987.

68. SCHEININ M, KOULU K, VAKKURI O, VUORINEN J, ZIMMER RH: Moclobemide, an inhibitor of MAO-A, does not increase daytime plasma melatonin levels in normal humans. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat*, 14:73-82, 1990.
69. SOUETRE E, SALVATI E, BELUGOU J, GALENI B: 5-Methoxyypsoalene Increases the Plasma Melatonin Levels in Humans. *J of Investigative Dermatology*, 89(2):152-155, 1987.
70. SOUETRE E, SALVATI E, BELUGOU JL, ROBERT P, BRUNET G, DARCCOURT G: Antidepressant effect of 5-methoxyypsoalene: A preliminary report. *Psychopharmacology*, 95:430-431, 1988.
71. STANKOV B, REITER RJ: Melatonin Receptors: Current status, facts, and hypotheses. *Life Sciences*, 46:971-982, 1990.
72. STEINER M, BROWN GM: Melatonin cortisol ratio and the dexamethasone suppression test in newly admitted psychiatric inpatients. En: *Advances in the Biosciences: The Pineal Gland: Endocrine Aspects*. Brown GM, Wainwright SD (eds.) Pergamon Press, Oxford, pp. 347-

FALLA DE ORIGEN

353, 1985.

73. STEWART JW, HALBRICH U: Plasma melatonin levels in depressed patients before and after treatment with antidepressant medication. Biol Psych, 25:33-38, 1989.

74. SYNDER SH, AXELROD JR, ZWEIG M: Circadian rhythm in the serotonin content of the rat pineal gland: Regulating factors. Proceedings of National Academy of Science USA, 53:301-5, 1967.

75. Syva Company: 7E574UL-3. Syva Co. 900 Arastradero Road P.O. Box 10058 Palo Alto 94303, E.U.A, nov. 1988.

76. TAMARKIN L, BAIRD CJ, ALMEIDA OFX: Melatonin: A Coordinating Signal for Mammalian Reproduction? Science, 227:714-20, 1985.

77. THOMPSON C, FRANEY C, ARENDT J, CHECKLEY SA: A comparison of melatonin secretion in depressed patients and normal subjects. Brit J of Psychiatry, 152:260-265, 1988.

78. THOMPSON C: The effect of desipramine upon melatonin and cortisol secretion in depressed and normal subjects. Brit J Psych, 147:389-93, 1985.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

79. U'PRITCHARD DC, GREENBERG DA, SHEEHAN PP, SNYDER SH: Tricyclic antidepressants: therapeutic properties and affinity for d-adrenergic binding sites in brain. *Science*, 199:197-8, 1978.
80. VAKKURI O, LEPPAELUOTO J, KAUPILA A: Oral administration and distribution of melatonin in human serum, saliva and urine. *Life Sciences*, 37:489-495, 1985.
81. VARGAS JR, RADOMSKI M, MONCADA S: The use of prostacyclin in the separation from plasma and washing of human platelets. *Prostaglandins*, 25:229-945, 1982.
82. VASAVAN NPN, MUKUL S: Neurochemical and receptor theories of depression. *Psychiatr J Univ Ottawa*, 14(2):328-41, 1989.
83. VAUGHAN GM: Melatonin in humans. *Pineal Research Reviews*, 2:141-201, 1984.
84. VAUGHAN GM, Y COL.: Nocturnal elevation of plasma melatonin and urinary 5-hydroxyindole acetic acid in young men: Attempts at modification by brief changes in environmental lighting and sleep and by brief changes in environmental lighting and by autonomic drugs. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 42:752-64, 1976.

85. VOLLRATH L, SEMM P, GAMMEL G: Sleep induction by intranasal application of melatonin. *Adv Biosciences*, 29:327, 1981.
86. WALDHAUSER F, WALDHAUSER M, LIEBERMAN HR, DENG M, LYNCH HJ, WURTMAN RJ: Bioavailability of oral Melatonin in Humans. *Neuroendocrinology* 30:307-13, 1985.
87. WALDHAUSER F, WEIZENBACHER G, TATZER E: Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 66(3), 1988.
88. WETTERBERG L, APPERIA B, BECK FRIIS J, KJELLMAN BF, LJUNGGREN J-G y col.: Pineal-hypothalamic-pituitary function in patients with depressive illness. En: *Steroid Hormone Regulation of the Brain*. Fuxe K, Gustafsson JA, Wetterberg L (eds.). Pergamon Press. Oxford. pp. 397-403, 1981.
89. WETTERBERG L: Clinical significance of melatonin. *Progress in Brain Research*, 52:539-47, 1979.
90. WIRZ-JUSTICE A, ARENDT J: Diurnal, menstrual cycle and seasonal indole rhythms in man and their modification in

affective disorders. En: Biological Psychiatry Today. Obiols J, Ballus C, Gonzalez ME (eds.). Elsevier, Amsterdam. pp.294-302, 1979.

91. YOUNG IM, LEONE RM, FRANCIS P, STOVELL P, SILMAN RE: Melatonin is metabolized to N-Acetyliserotonin and 6-Hydroxymelatonin in man. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 60:114-119, 1985.

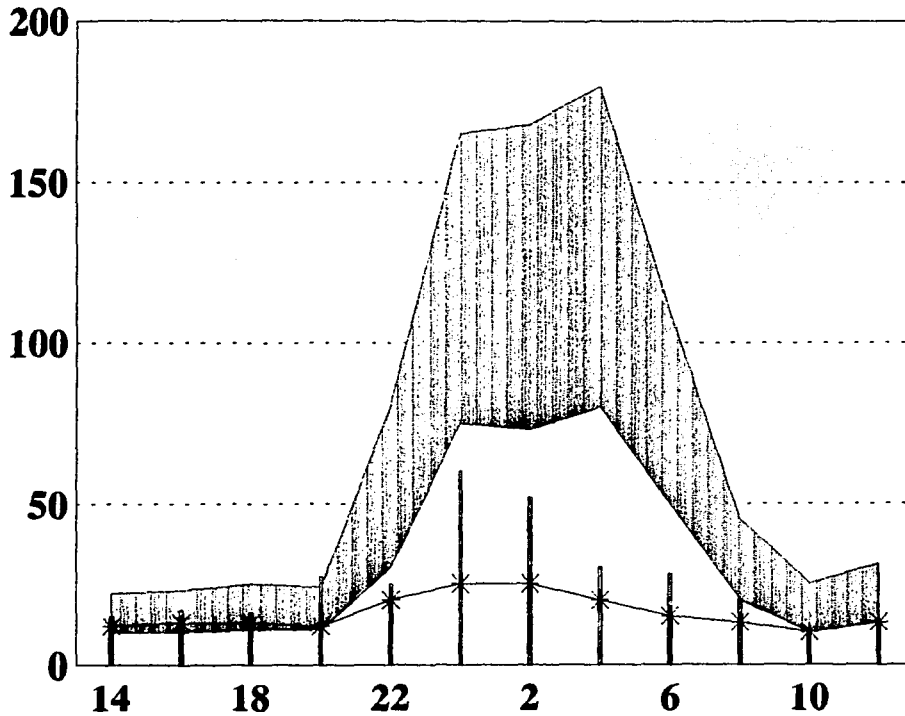
TABLA 1

# La melatonina en pacientes deprimidos

Autor	n	Nivel
Jimerson\77	37	→
Lewy\79	49	↓
Wirtz-Justice\79	90	↓
Mendlewitz\80	54	↓
Wetterberg\81	88	↓
Claustrat\84	27	↓
Beck-Fris\84	12	↓
Nair\84	57	↓
Steiner\85	72	↓
Brown\85	20	↓
Brown\85	19	↓
Boyce\85	14	↓
Nair\86	56	↓
Thompson\88	77	→

Adaptada de Vasavan NPN

# Variaciones de niveles plasmáticos de la melatonina en deprimidos y controles



Adaptada de Claustrat B (1984)

# DISEÑO DEL ESTUDIO

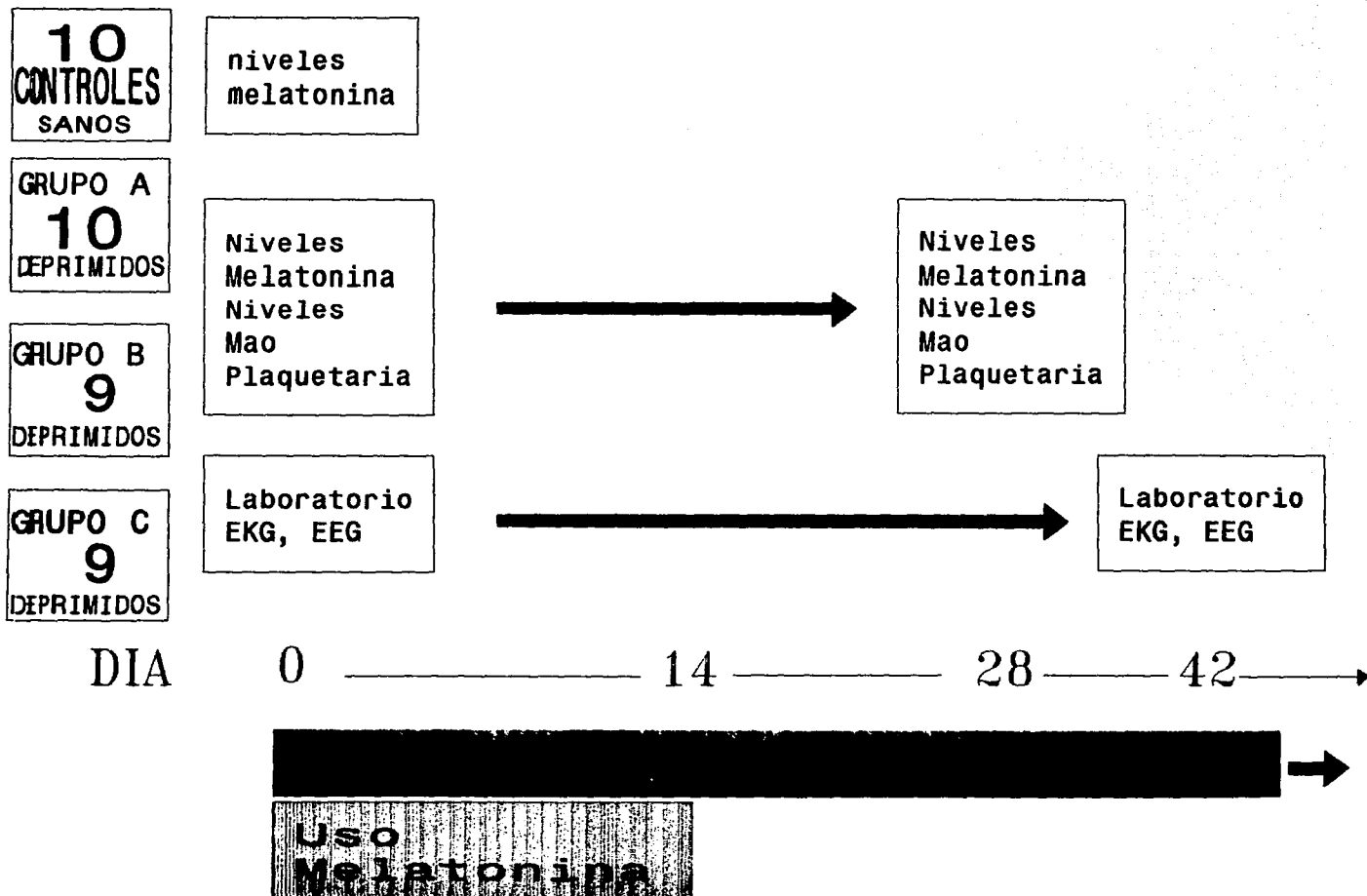




TABLA 4  
DATOS DEMOGRAFICOS

	* MEDIA EDAD	DS	♂ ** ♀	COMPUESTOS A APLICAR
GRUPO 1	40.6	8.69	3 / 7	08h placebo 20h placebo  IMIPRAMINA 150 MG
GRUPO 2	44.2	8.95	2 / 7	08h melatonina 20 MG 20h placebo  IMIPRAMINA 150 MG
GRUPO 3	42.1	9.99	2 / 7	08h placebo 20h melatonina 20 MG IMIPRAMINA 150 MG

\* Anova:  $F(2,25)=0.33$ ; no significativo

\*\* CHI CUADRADA (2)=0.2074;  $p=0.9011$

TABLA 5

# PORCENTAJE DE RESPUESTA DIAS 12,14,21 POR GRUPOS

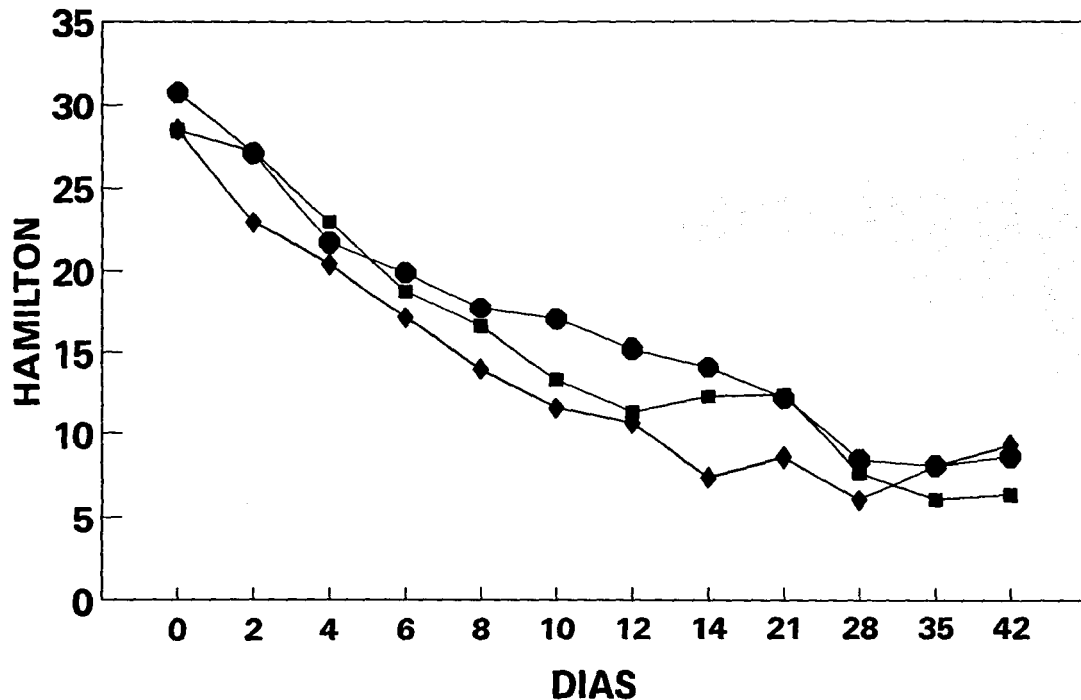
DIAS	GRUPO IMIP+PLAC		GRUPO IMIP+MEL8H		GRUPO IMIP+MEL20H	
	12	<b>8</b>	80%	<b>5</b>	55.5%	<b>8</b>
14	<b>10</b>	100%	<b>6</b>	66.6%	<b>8</b>	88.8%
21	<b>10</b>	100%	<b>7</b>	77.7%	<b>8</b>	88.8%

NO HAY DIFERENCIA POR ANALISIS  
DE SUPERVIVENCIA

# Conclusiones preliminares

- **La melatonina no parece afectar el curso de la depresión mayor con la muestra de este estudio.**
- **La melatonina aplicada por la mañana incrementa el insomnio intermedio y terminal de manera pasajera.**
- **En este estudio hay un mayor número de respondedores al tratamiento a lo esperado por descripciones en la literatura mundial.**

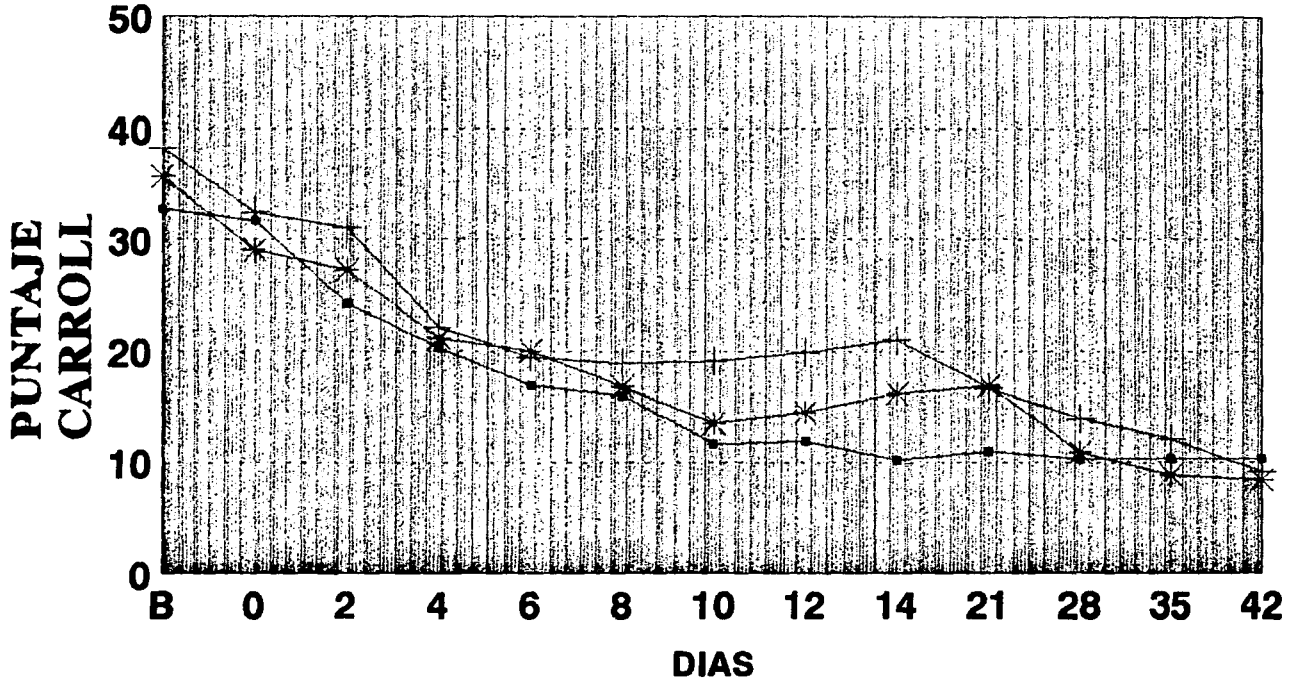
GRAFICA 1  
**COMPARACION DE PUNTAJES  
DE LA ESCALA DE DEPRESION DE HAMILTON**



◆ IMI + PLACEBO    ● IMI + MELASAM    ■ IMI + MELASPM

**ANOVA mixto: Diferencias no significativas**

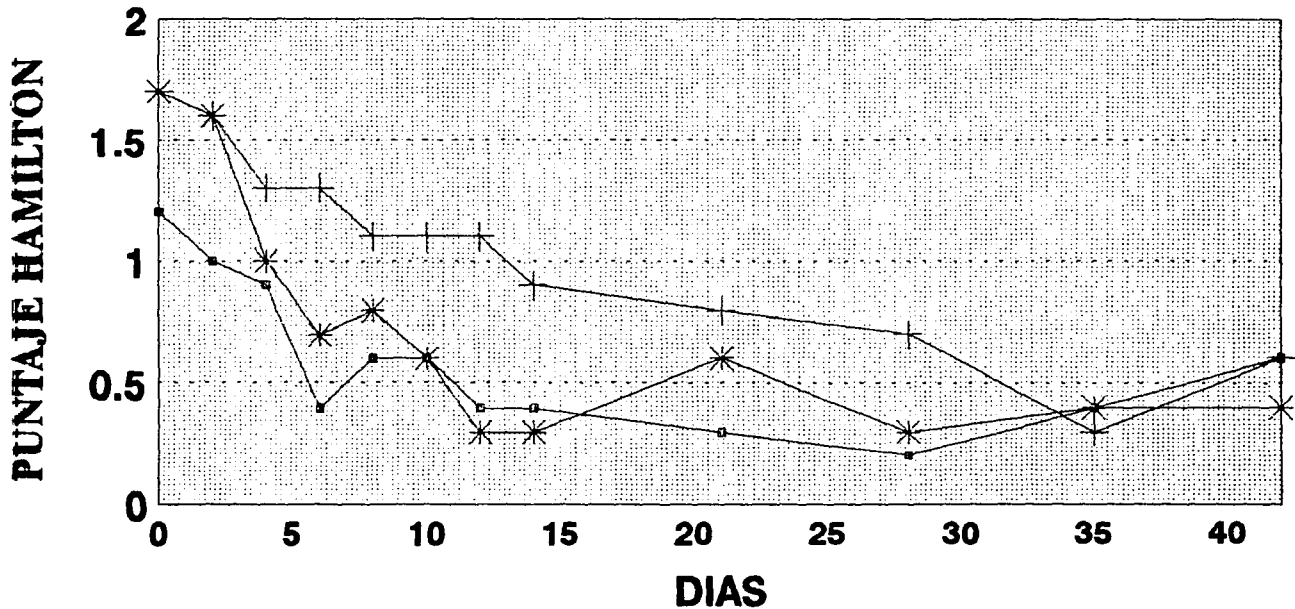
# CARROLL (autoaplicación)



◻ IMIP+PLACEBO    + IMIP+MELA8AM    \* IMIP+MELA8PM

**DIFERENCIAS NO SIGNIFICATIVAS (anova mixto)**

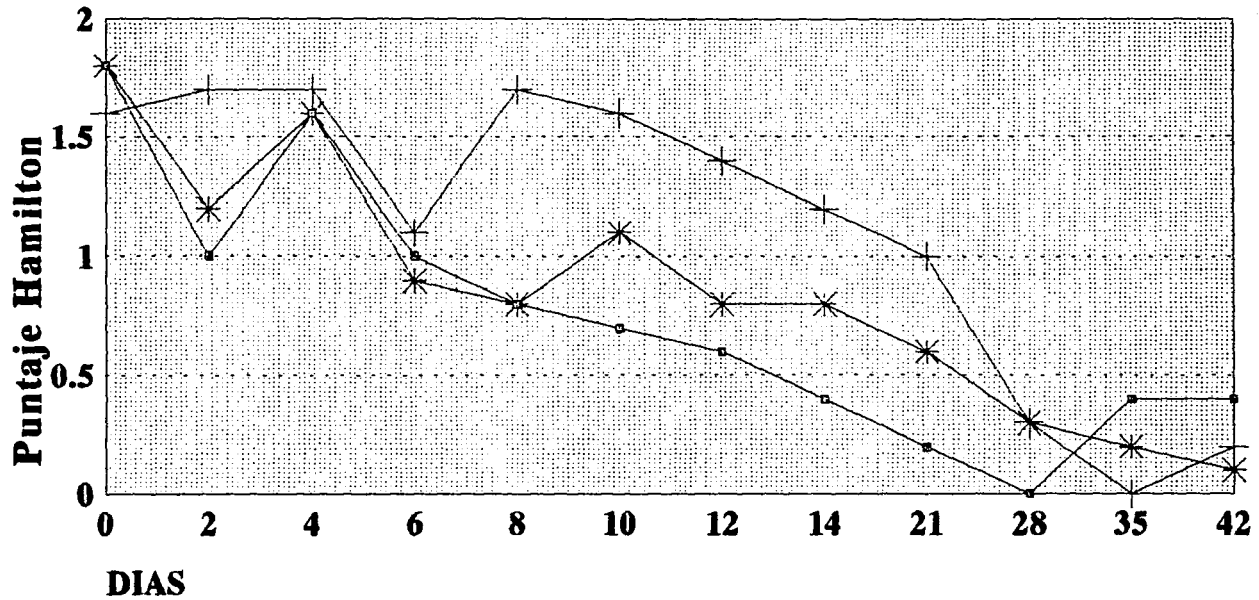
# INSOMNIO INTERMEDIO item 5



Imi+pla
  Imi+Mel8AM
 \* Imi+Mel8PM

**Diferencia global entre grupos (ANOVA mixto)**  
**F = 5.750**  
**P = 0.009**

# Insomnio (item 6)



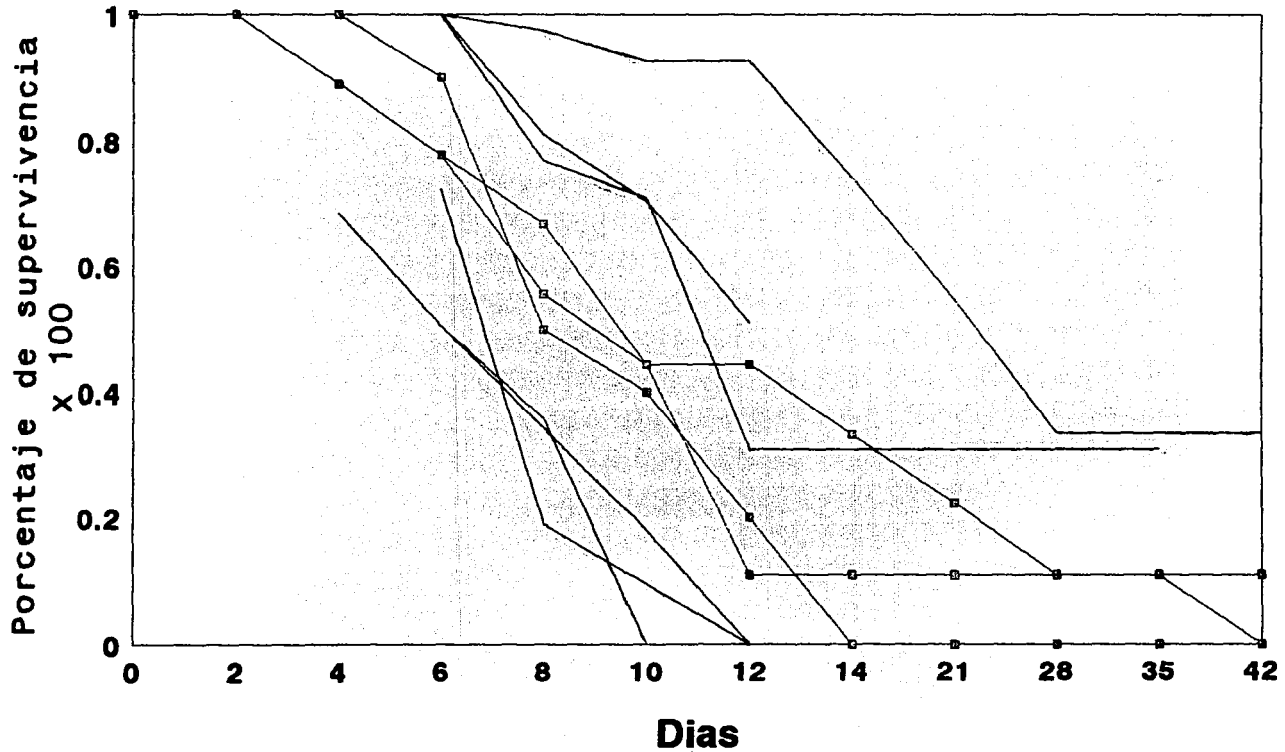
-■- IMIP+PLACEBO    + IMIP+MEL8AM    \* IMIP+MEL8PM

Interacción entre puntos (ANOVA mixto)

P = 0.015

**CURVAS DE PORCENTAJE DE PACIENTES QUE RESPONDEN AL TRATAMIENTO**

**CRITERIO DE RESPUESTA: DISMINUCION DEL 50% DE PUNTAJE EN HAMILTON**



**Bandas de confianza al 95%**