

Insomnio y decaimiento en la mujer: una asociación frecuente

La World Association of Sleep Medicine define al sueño como “una necesidad humana básica y un componente crucial para la supervivencia”.

Efectivamente, la perturbación del sueño, tanto en su duración como en su estructura y profundidad, tiene consecuencias negativas relevantes para la salud, entre ellas la aparición de trastornos del estado de ánimo y cuadros psicopatológicos como humor deprimido, ansiedad, irritabilidad y depresión.

Por otra parte está bien establecido asimismo que los trastornos de tipo depresivo caracterizados por sentimientos de tristeza, desilusión o desesperación sufren en su gran mayoría de alteraciones del sueño.

Prueba de la conexión entre el insomnio y los trastornos del estado de ánimo es que las alteraciones del sueño (por ejemplo las que ocurren en la fase REM) desaparecen cuando el humor mejora y por otro lado la estructura del sueño se normaliza cuando remite el cuadro depresivo.

En ocasiones no se conoce cuál es el factor primero pero, sea cual sea éste, se creará un círculo vicioso insomnio- decaimiento - insomnio que debe romperse cuanto antes.

El sueño se deteriora con la edad. Este deterioro que ocurre tanto en el hombre como en la mujer coincide con un descenso en la producción de Melatonina, la hormona que regula el sueño.

La mujer presenta formas crónicas de insomnio con una frecuencia sensiblemente superior a la del hombre y es bien conocido que en la edad adulta avanzada (climaterio, ancianidad) la prevalencia del insomnio en la mujer aún se incrementa más, mientras la producción de Melatonina continúa disminuyendo.

La administración de Melatonina exógena mejora la calidad del sueño de estas mujeres y lleva a una mejora general del humor, lo que refuerza la asociación entre ambos procesos.

El zinc es un oligoelemento esencial crucial en la regulación de múltiples procesos del organismo que ha demostrado tanto experimental como clínicamente la capacidad de mejorar el estado de ánimo y la depresión.

Hoy se conocen mecanismos bioquímicos que explican cómo el zinc desarrolla su actividad antidepresiva y mejora el humor, y las relaciones entre este oligoelemento y los factores fisiopatológicos de los cuadros depresivos. Son múltiples los ensayos clínicos a doble-ciego y controlados que han puesto en evidencia la eficacia del zinc como antidepresivo.

Todo ello nos lleva a concluir que en la primera línea de tratamiento de la mujer con insomnio y decaimiento asociado (lo que puede ocurrir no solo en la menopausia, sino también en cuadros como la fibromialgia, el dolor crónico, el estrés, la ansiedad o la propia depresión) deben buscarse alternativas prioritarias muy seguras, sin los inconvenientes de las benzodiacepinas o los hipnóticos sedantes que deprimen el SNC. Los expertos aseguran que los hipnóticos no deben ser la primera opción en el

tratamiento del insomnio particularmente en las personas de edad, en las que pueden generar riesgos importantes de caídas, somnolencia diurna, deterioro cognitivo y dependencia.

La combinación de Melatonina y Zinc (Melatozinc®) presenta un perfil adecuado para constituirse en esa primera línea de tratamiento para esta frecuente asociación de insomnio y decaimiento en la mujer.

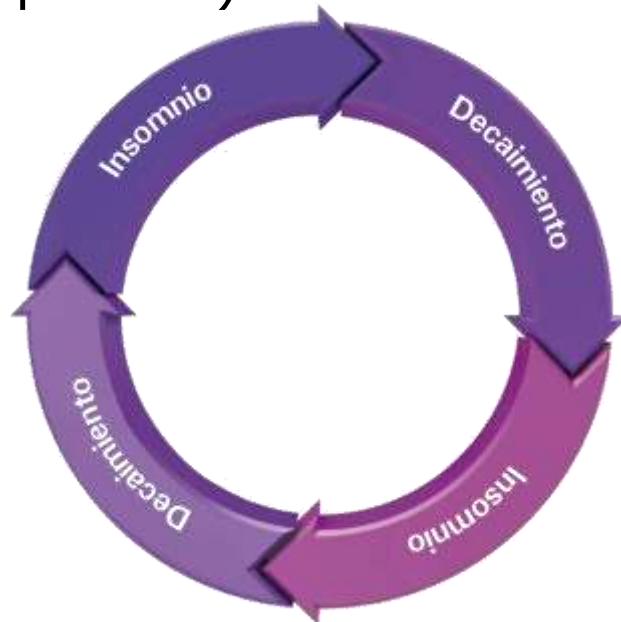
Insomnio y decaimiento en la mujer: una asociación frecuente



JL Galmés
Depto. Investigación Clínica
 Laboratorios Viñas

Insomnio y decaimiento en la mujer

- El insomnio conduce a un estado de ánimo decaído y los estados de ánimo decaídos (deprimidos) conducen al insomnio, cerrándose así el círculo.



- El insomnio y el estado de ánimo están relacionados.



“El sueño es una necesidad humana básica, un componente crucial para la supervivencia”.

(World Association of Sleep Medicine)

“El insomnio es el conjunto de síntomas relacionado con la calidad y/o duración del sueño que se percibe como insuficiente o no reparador y que son desfavorables para el paciente”.

“El estado de ánimo es un tono emocional sostenido, perceptible a lo largo de un espectro continuo, que va desde la tristeza a la felicidad y que influye en la personalidad y el funcionamiento vital de la persona”.

Efectos del insomnio sobre la salud

- Deterioro de la función cognitiva (concentración, tiempo de reacción, memoria).
- Disminución de la Calidad de Vida.
- Aumento en la incidencia de depresión, ansiedad e irritabilidad.
- Disminución de la productividad laboral / intelectual, del nivel de energía y aparición de fatiga extrema.
- Aumento de consultas.
- Envejecimiento acelerado

Backhaus J et al. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2002;252(3):99-104

Hauri PJ. Acta Neurol Belg. 1997;97(2):113-117

Crenshaw MC et al. Physiol Behav. 1999;66(·):485-492

Leger D, et al. Curr Med Res Opin. 2005;21(11):1785-1792

Ford DE, et al. JAMA. 1989;262(11): 1479-1484

Tan TL et al.. Am J Psychiatry. 1984;141(3):357-362

Spiegel K et al. Lancet 1999; 354: 1435-9

Insomnio en la mujer

- Edad pre-menopáusica: 16-42%
- Edad perimenopáusica: 39-47%
- Edad postmenopáusica: 35-60%

Estudio SWAN (2011). n= 16.605 mujeres

Conexión entre los trastornos del estado de ánimo y el insomnio (I)

- Coexistencia muy frecuente.
- Insomnio = 10 veces más riesgo de desarrollar una depresión.
- El insomnio juega un papel importante en las recaídas de la depresión, en la recurrencia de episodios depresivos y en la cronicidad de la enfermedad.
- El 95% de los pacientes deprimidos tienen trastornos del sueño.
- El tratamiento precoz del insomnio puede prevenir el desarrollo de trastornos del humor (estado de ánimo).

Falussy L et al Neuropsychopharmacol Hung. 2014. Sep. 16

Thase ME et al. J. Clin Psychiatry 60, 23-31, 1999.

Lanfumey et al. Pharmacol and Therap, 2013.

Leclerc M. Eur. Neuropsychopharmacol, 2007.



Conexión entre los trastornos del estado de ánimo y el insomnio (II)

- Los trastornos de los ritmos circadianos (que van asociados a trastornos del sueño) son una parte integral de los mecanismos depresivos y de los cambios de humor.
- En los trastornos del sueño hay una alteración y un desequilibrio de las vías monoaminérgicas (humor), además de alteraciones del REM (sueño).
- Las alteraciones del REM desaparecen cuando el humor mejora y la estructura del sueño se restablece (normaliza) completamente tras la remisión del cuadro depresivo.

Falussy L. et al. Neuropsychopharmacol, 2014



Conexión entre los trastornos del estado de ánimo y el insomnio (II)

- Los niveles de melatonina están disminuidos en la depresión y las fases del sueño están alteradas (mujer joven deprimida).
- El sueño se deteriora con la edad. Este deterioro coincide con un descenso en la producción de melatonina, la hormona que regula el sueño.
- La mujer presenta formas crónicas de insomnio de modo más frecuente que el hombre (el 70% tiene lugar en la mujer). El riesgo de padecer depresión mayor a lo largo de la vida ha variado del 10% al 25% en mujeres con el pico de prevalencia entre los 25 y los 44 años.
- Los niveles de melatonina tienden a ser menores en la mujer postmenopáusica (58-71 años) que en las perimenopáusicas (43-51 años).

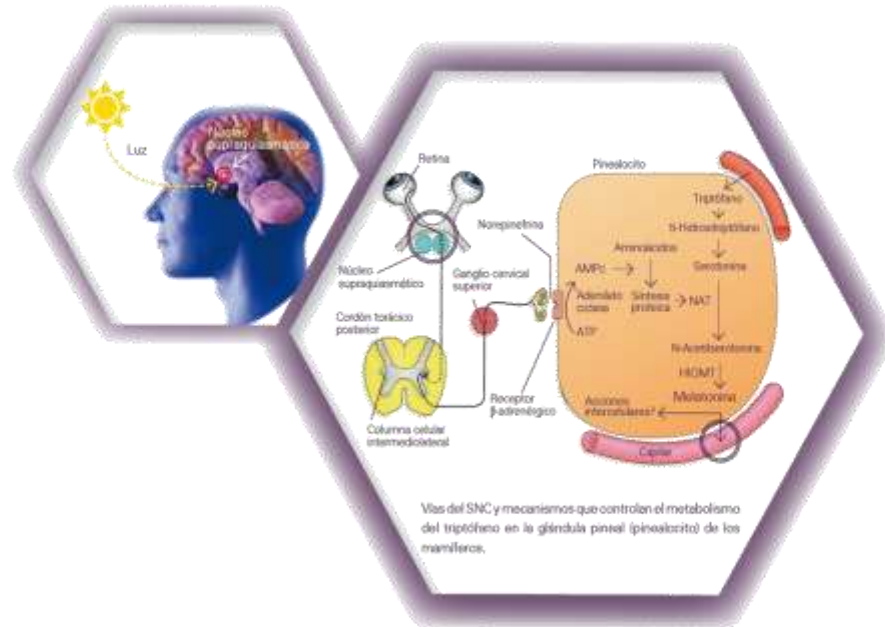
Falussy L. et al. Neuropsychopharmacol, 2014

Bruyneel M et al Maturitas 2015

Gursoy AY et al Climacteric 2015

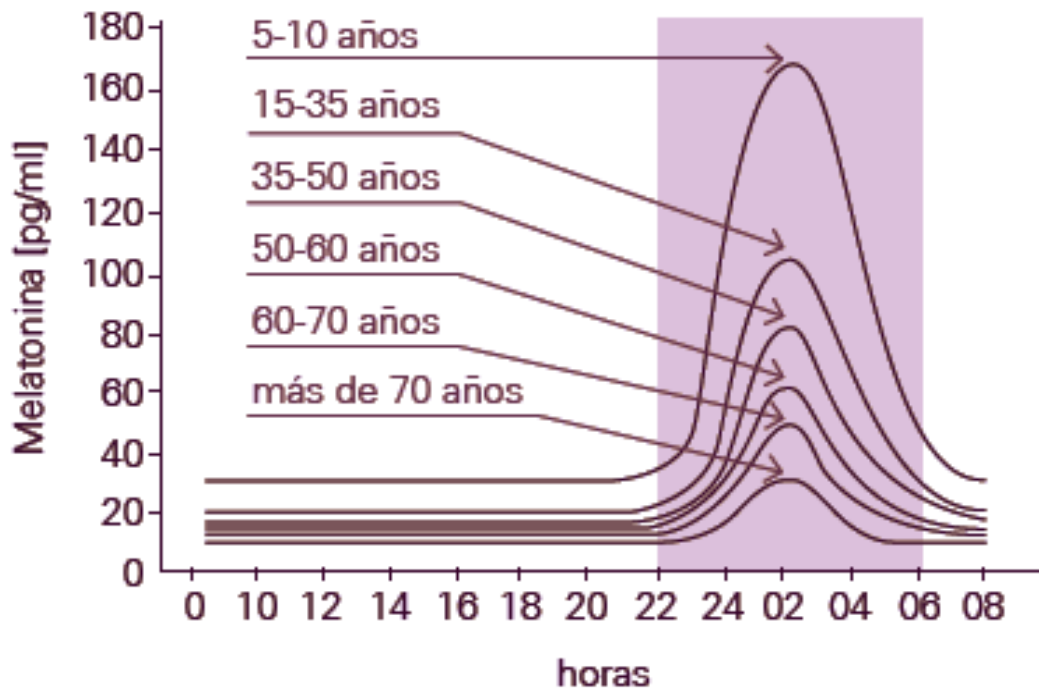
R. Amani, 2009

La melatonina, hormona del sueño



- La biosíntesis de melatonina tiene lugar a partir del triptófano en los pinealocitos de la glándula pineal.
- El neurotransmisor que regula el ascenso nocturno de la producción de melatonina es la noradrenalina (norepinefrina).
- Durante la noche, el número de receptores β-adrenérgicos activos de la membrana de los pinealocitos (en la glándula pineal) aumenta. La noradrenalina se une a estos receptores y se activa la vía de conversión de serotonina en melatonina

Síntesis de la melatonina a lo largo del día y en función de la edad

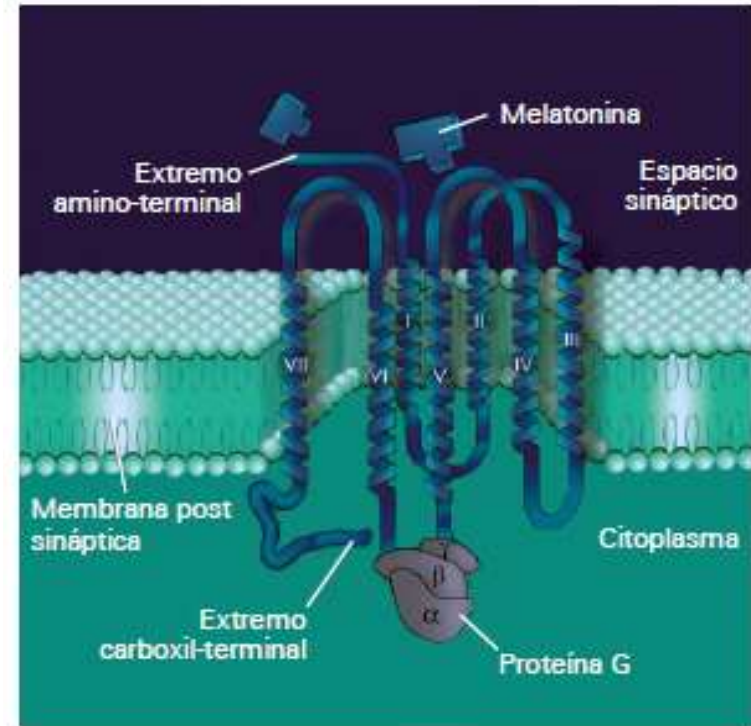


“La edad adulta avanzada (climaterio, ancianidad) coincide con una menor producción de melatonina”

¿Cómo actúa la melatonina?

- Mantenimiento y normalización de los ciclos circadianos sueño-vigilia. Regulación del sueño. Acciones mediadas por los receptores MT1 (inducción del sueño) y MT2 (sincronización del reloj circadiano)
- Alivia los trastornos del ciclo del sueño debidos a una desincronización de los ritmos circadianos.
- Modificación de niveles cerebrales de neurotransmisores tipo monoamina.
- Activación de los receptores GABAA del núcleo supraquiasmático e inhibición de los hipotalámicos.
- Reducción de la temperatura corporal

Receptores MT1 y MT2: localización en núcleo supraquiasmático (hipotálamo), hipófisis anterior y retina.



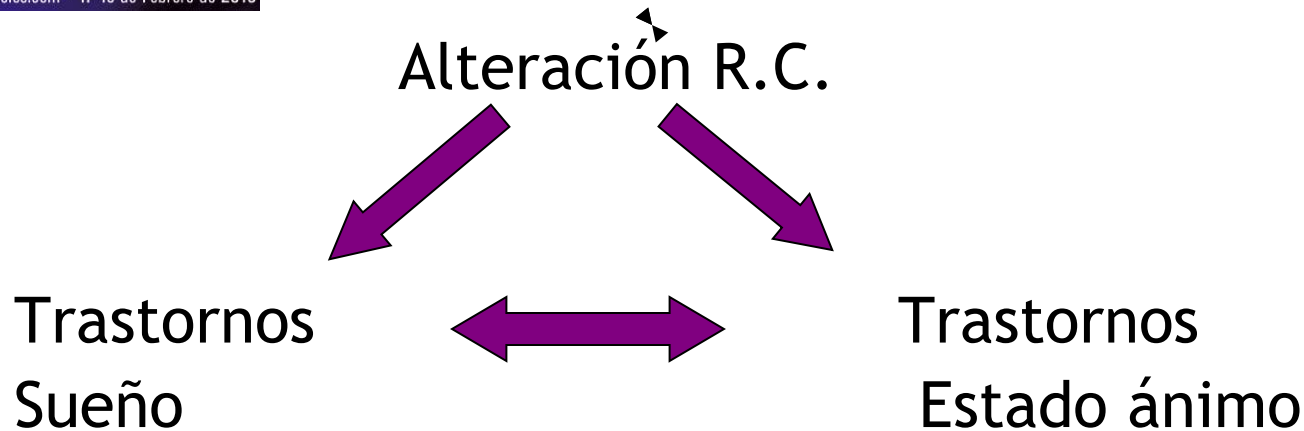
Estructura molecular de un receptor de la melatonina

¿Cómo actúa la melatonina exógena?

- Re-sincronización de los ritmos circadianos y por tanto, alivio de los trastornos del sueño debidos a su desincronización.
- Disminuye el tiempo de inducción (conciliación) del sueño y aumenta el tiempo total del mismo.
- Mejora la calidad del sueño (efecto “reparador”).
- Alivia la sensación de desfase horario (“jet lag”, adaptación a horario laboral nocturno).

SIN PRODUCIR HABITUACIÓN NI DEPENDENCIA NI SEDACIÓN DIURNA NI EFECTO “REBOTE”

Melatonina y ritmos circadianos (R.C.)



La Melatonina resincroniza los R.C. mejorando no sólo la calidad del sueño sino también el estado anímico, lo que indica una relación entre trastornos del sueño y trastornos del humor.

Garzón C. et al. Aging Clin Exp. Res. 2009

El zinc, oligoelemento esencial



Crucial en la regulación de múltiples procesos del metabolismo celular

Niveles de zinc y depresión (experimental)

- La dieta deficiente de zinc produce en la rata signos de desesperación, ansiedad y anorexia (Ho and Wang, 2010, Tassabehji, 2008, Whittle et al 2009, Watanabe et al, 2010).
- La dieta deficiente en zinc produce en el ratón efectos de tipo depresivo (Mlyniec et al 2013, Mlyniec and Nowak, 2012, Tamano et al, 2009).
- El déficit de zinc inducido empeora el efecto de los antidepresivos comunes (Tassabehji et al, 2008, Mylniec y Nowak, 2012).
- El déficit de zinc inducido es un modelo experimental de depresión en la rata. (Duboszewska U et al, 2015).

Efectos del suplemento de zinc (experimental)

1. El zinc muestra efectos antidepresivos en diversos modelos animales de depresión.

Krocicka B et al, 2001; Rosa AO et al, 2003; Franco et al, 2008; Nowak et al, 2003, 2015; Szewczyk et al, 2013

- Forced swimming test (FST)
- Tail suspension test (TST)
- Bulbectomía olfatoria (OBX)
- Sacharin Preference, Sucrose consumption
- Estrés inducido (crónico, impredecible (CVS) y leve)

2. El zinc potencia la actividad de los antidepresivos en los tests FST, TST y CVS.

Szewczyk et al, 2002, 2009; Cunha et al. 2008; Cieslik et al, 2007

3. En animales con dieta insuficiente en zinc, la administración de éste muestra efectos antidepresivos tanto más cuanto más se prolonga el tratamiento.

Joshi et al, 20012; Partyka et al, 2011

Niveles de zinc y depresión (Clínica I)

- Su concentración en sangre puede utilizarse como marcador de depresión. (Siwek et al 2013).
- La ingesta inadecuada de zinc se asocia con síntomas depresivos en la mujer (Maserejian et al 2012. n=2163 mujeres) (R. Amani, 2009. n=308 mujeres)
- Los niveles séricos de zinc están disminuídos en los pacientes deprimidos (Maes et al 1999, 1997, Siwek et al 2010, Swardfager et al 2013) y aumentan tras tratamiento con antidepresivos (Siwek et al 2010).

Niveles de zinc y depresión

(Clínica II)

- Los niveles de zinc sérico se correlacionan con la gravedad de la depresión (Irmisch et al 2010). A menos zinc, mayor gravedad.
- Varios estudios muestran una asociación entre bajos niveles de zinc ($<10-11 \mu\text{mol/l}$) y el aumento de los scores de depresión (Escala de Depresión Geriátrica (>5 ó 6) en ancianos (Grieger et al 2009, Marcellini et al 2006, Pepersack et al, 2001).

Antidepresivos y homeostasis del zinc

El tratamiento antidepresivo altera la homeostasis del zinc a nivel central y periférico.

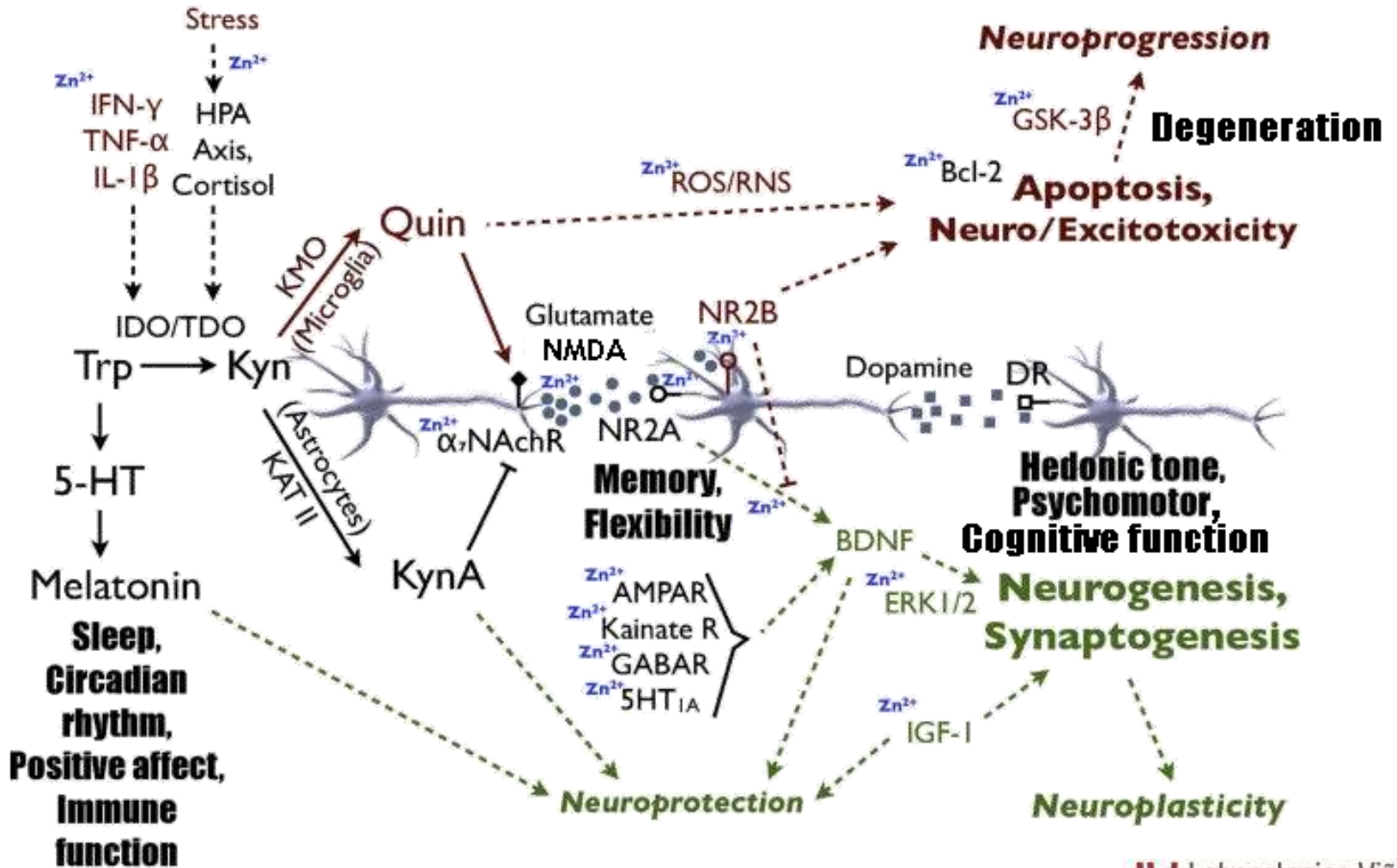
- Se produce un aumento relevante de sus niveles en el hipocampo, tras tratamiento crónico (Nowak et al, 1999)
- En la rata, el tratamiento crónico con antidepresivos induce un aumento de los niveles de zinc presinápticos o sinápticos (extracelular) en las regiones del hipocampo y corticales cerebrales (Sowa-Kucma M et al, 2011)
- El tratamiento antidepresivo y el zinc normalizan la reducción de los niveles séricos de éste inducidos por el estrés o por dieta deficiente en los roedores (Cieslik K et al, 2011; Mlyniec K et al, 2013)

Neurofarmacología del zinc

Mecanismos de su actividad antidepresiva

- **Antagonismo del complejo receptor NMDA glutamato**
Los agonistas del receptor NMDA inducen depresión
(Rosa A et al. 2003; Poleszak et al, 2008; Szewczyk B et al, 2010; Mellone M et al, 2014; Vergnano et al, 2014)
- **Estímulo en la expresión del BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) en el hipocampo y/o el córtex frontal.**
El BDNF está disminuido en el cerebro de los pacientes con depresión. Su expresión se estimula con los antidepresivos y con el zinc
Sowa Kucma et al, 2008; Nowak et al, 2005; Franco et al, 2008
- **Inhibición de la enzima GSK3 β (Glicógeno Sintasa Kinasa 3 β), una enzima relacionada con la actividad antidepresiva de los antidepresivos convencionales y del Litio**
(Li X et al, 2010; Ilouz R et al, 2002)

W. Swardfager et al./ Neuroscience and Biobehavioral Reviews (2013)



Ensayos clínicos con melatonina exógena

- Buscemi et al. J Gen Intern Med. 2005;20(12):1151-1158.

Parámetro	Número de estudios	Grupo melatonina, n	Grupo placebo, n	Medición	Resultado estimado	Intervalo confianza 95%
Eficacia						
Latencia del inicio del sueño	14	218	207	DMP	-11,7min	-18,2 / -5,2
Eficiencia del sueño	10	138	138	DMP	2,5%	-0,2 / 5,2
Calidad del sueño	2	20	20	DME	0,5	-0,1 / 1,1
Desvelos tras el inicio del sueño	6	88	88	DMP	-8,2min	-28,2 / 11,9
Duración total del sueño	13	202	207	DMP	9,6min	-4,7 / 23,9
Porcentaje del sueño REM	3	45	45	DMP	0,4min	-1,2 / 2,0

n = 711
14 E.C.

Resultados de los parámetros de eficacia y seguridad: melatonina vs. placebo.
DMP: Diferencias de medias ponderadas; DME: Diferencias de medias estandarizadas

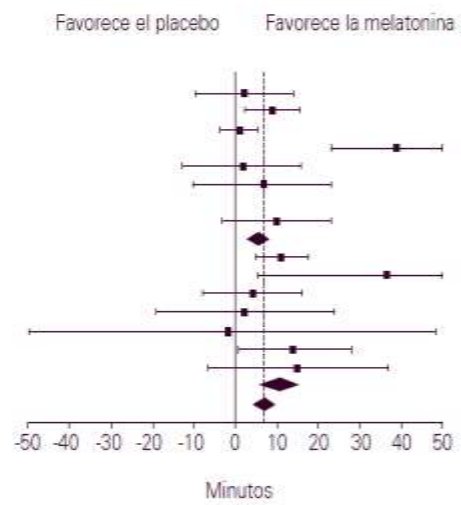
- Ferracioli-Oda et al. PLoS One 2013;8(5):e63773

n = 1683
15 E.C.

Reducción latencia del sueño

Estudio	DMP (IC 95%)	Peso relativo
Kunz D, 2010 [23]	2,3 (-9,67 to 14,27)	5,03
Luthringer R, 2009 [24]	8,9 (2,35 to 15,44)	16,83
Kayumov L, 2001 [33]	1 (-3,57 to 5,57)	34,46
Zhdanova, IV, 2001 [31]	38,7 (23,32 to 54,07)	3,05
Dewson D, 1998 [35]	1,7 (-12,71 to 16,11)	3,47
Haimov I, 1995 [37]	6,6 (-10,2 to 23,4)	2,55
Niebgasal JJE, 1995 [34]	19,5 (-27,33 to 66,33)	0,33
James SP, 1989 [39]	10 (-3,08 to 23,08)	4,21
Objective	5,50 (2,29 to 7,81)	
Wiade AG, 2011 [21]	11,2 (4,71 to 17,88)	17,56
Van Geijwijk IM, 2010 [22]	36,33 (5,24 to 67,41)	0,75
Wiade AG, 2007 [26]	-4,2 (-7,97 to 16,37)	4,90
Munday K, 2005 [28]	2,4 (-19,3 to 24,1)	1,53
Smits MG, 2003 [29]	-1,7 (-51,75 to 48,35)	3,97
Almeida Montec LG, 2002 [30]	14 (0,48 to 27,51)	0,28
Smits MG, 2001 [32]	15,1 (-6,5 to 36,7)	1,55
Subjective	10,68 (5,78 to 15,58)	
Overall	7,06 (4,37 to 9,75)	

Modelo de efectos fijos: z=5,15 p<0,001
Heterogeneidad: p=56% p=0,004
Modelo de efectos aleatorios: DMP= 10,18 minutos (IC 95%): 6,1 a 14,27; z= 4,78; p<0,01

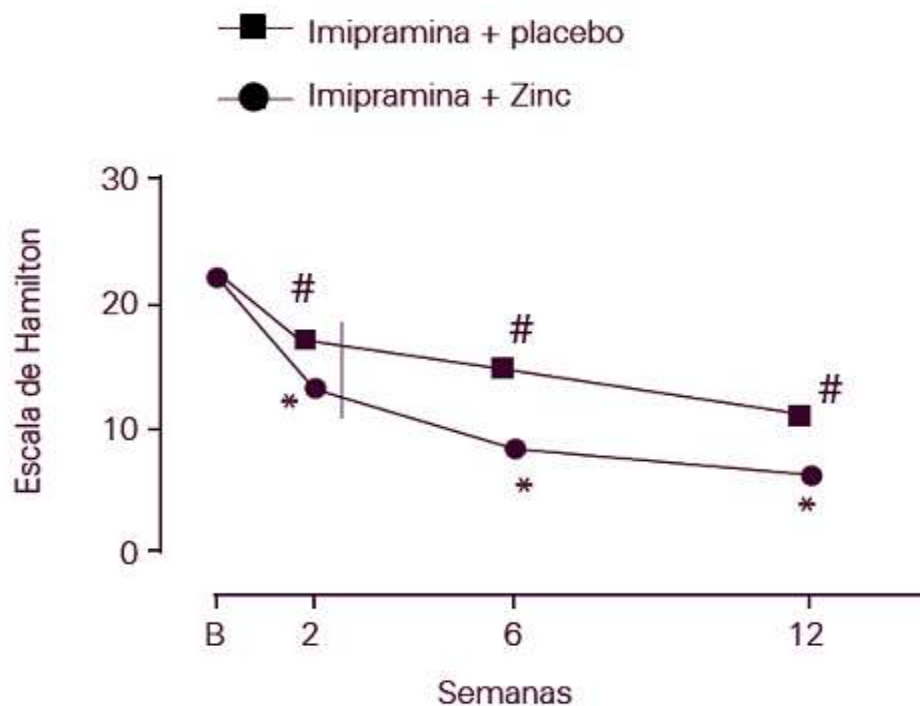


Favorece melatonina

El zinc y el estado de ánimo

Ensayos clínicos con zinc exógeno

En pacientes no respondedores a los ATC (imipramina), el suplemento de zinc aumenta significativamente la eficacia y adelanta la respuesta (E.C. doble-ciego).

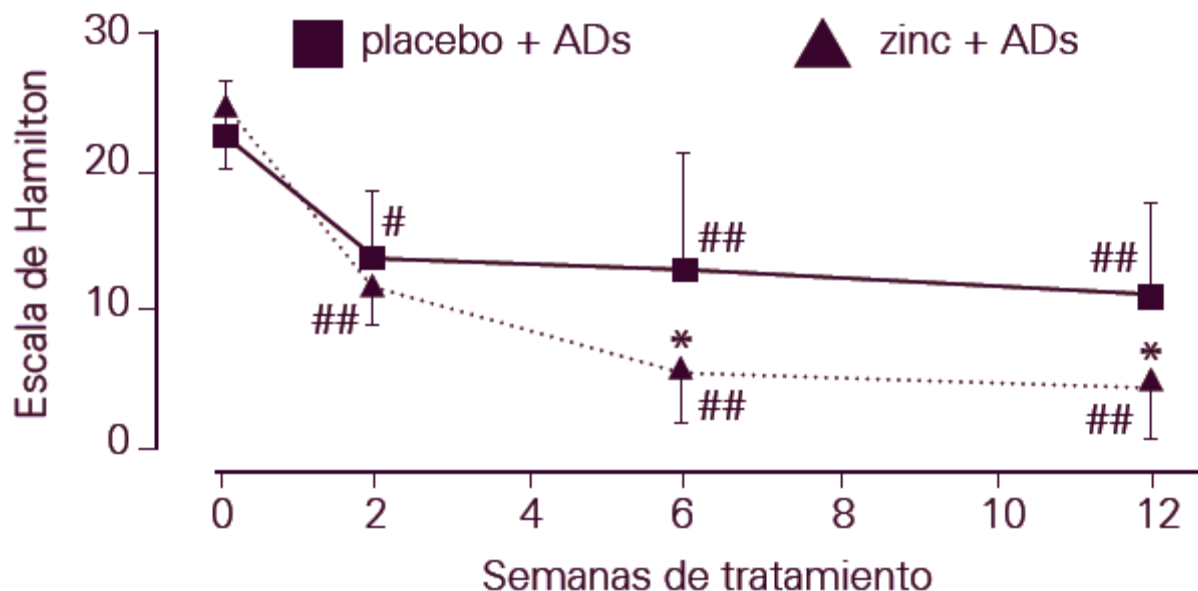


*p < 0,05 vs. imipramina + placebo; # p < 0,05 vs. semana previa intragrupo

El zinc y el estado de ánimo

Ensayos clínicos con zinc exógeno

El zinc asociado a los antidepresivos reduce significativamente más la escala de depresión de Hamilton que éstos solos (E.C. doble-ciego).

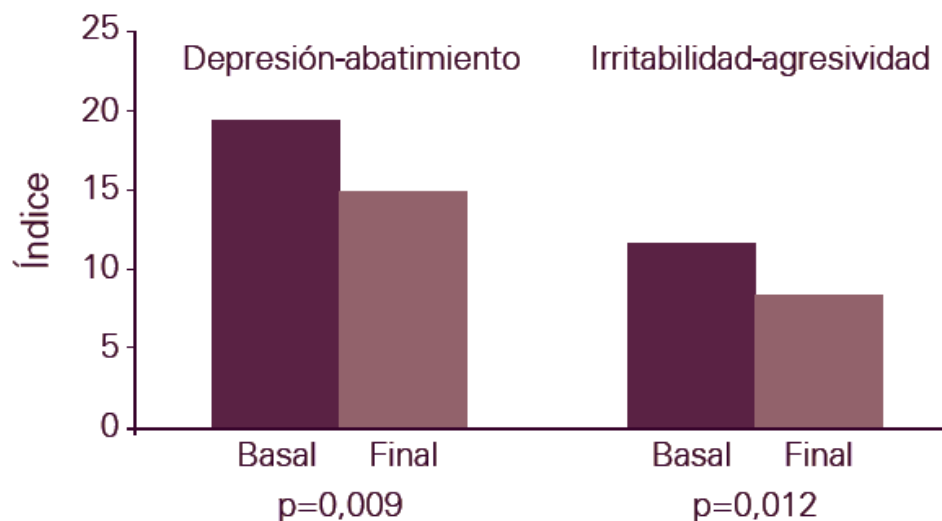


*p<0,05 vs. placebo; # p< 0,01; # # p< 0,01 vs. valor basal inicio tratamiento (semana 0)

El zinc y el estado de ánimo

Ensayos clínicos con zinc exógeno

Reduce significativamente el *D-score* (grado depresión-abatimiento) y el *AH-score* (grado de irritabilidad-agresividad) en mujeres jóvenes (E.C. doble-ciego).

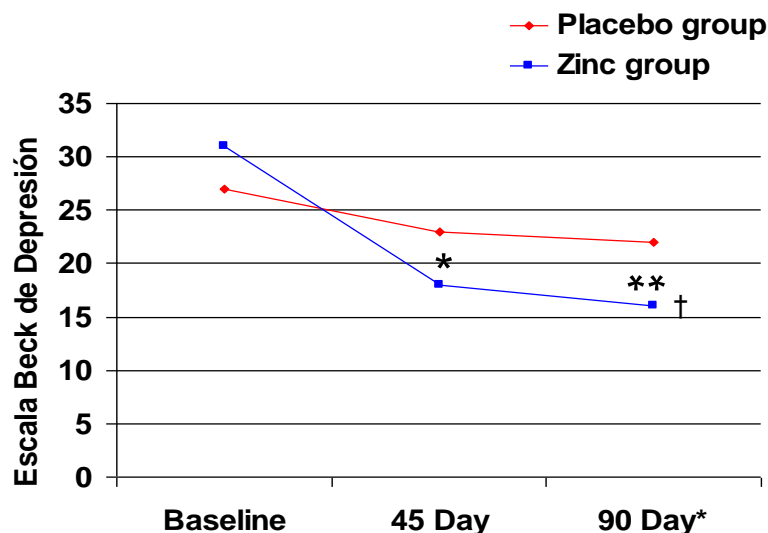


	Basal	Final
(D-score) Depresión-abatimiento	19,6	15,1 p=0,009
(AH-score) Irritabilidad-agresividad	11,7	8,4 p=0,012

El zinc y el estado de ánimo

Ensayos clínicos con zinc exógeno

El suplemento de zinc junto a los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (I_SRS) mejora significativamente más la escala de depresión de Beck que los antidepresivos + placebo (EC doble-ciego).



* P < 0,05

** P < 0,01

† P < 0,05

El zinc y el estado de ánimo

Ensayos clínicos con zinc exógeno

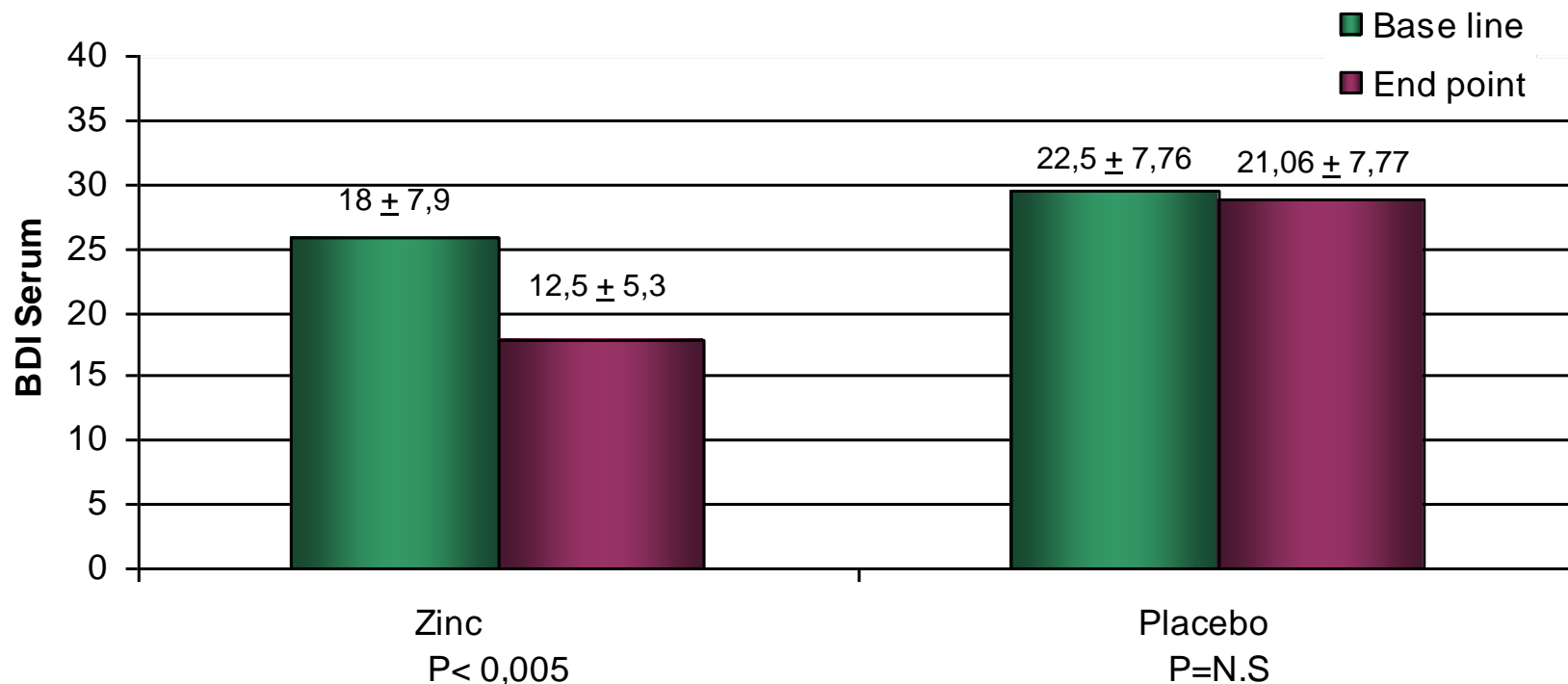
El zinc reduce significativamente el índice medio de la escala de depresión de Beck después de 12 semanas en pacientes con depresión y Esclerosis Múltiple. (E.C. doble ciego).

Grupo	Basal	12 semanas	P
Zinc	23,57 +/- 6,35	17,40 +/- 6,4	<0,001
Placebo	25,63 +/- 8,09	25,40 +/- 8,7	0,35

El zinc y el estado de ánimo

Ensayos clínicos con zinc exógeno

El zinc en monoterapia mejora significativamente el estado de ánimo, y el humor en pacientes obesos o con sobrepeso con síntomas de depresión y aumenta también de forma significativa los niveles de BDNF (E.C. doble ciego controlado con placebo)

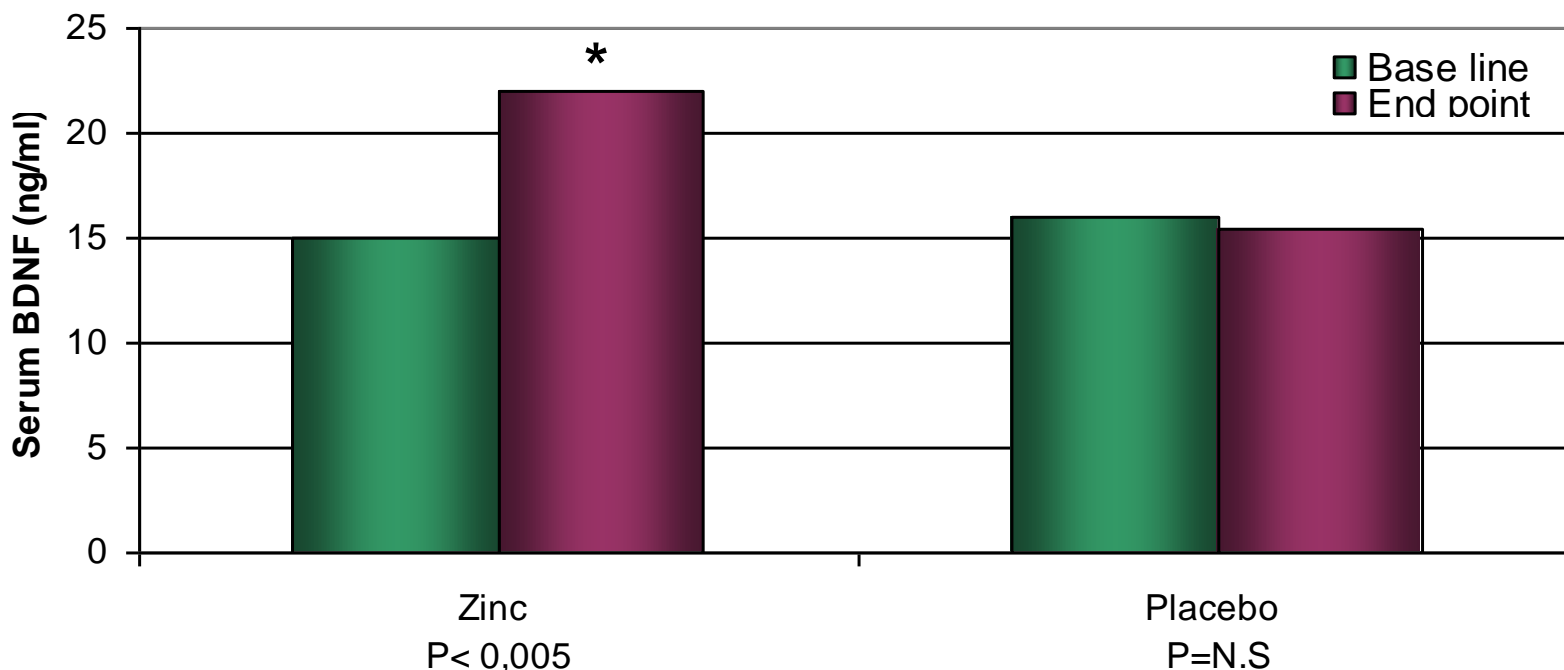


Solati Z, et al. Nutr. Neurosci 2015

El zinc y el estado de ánimo

Ensayos clínicos con zinc exógeno

El zinc en monoterapia mejora significativamente el estado de ánimo, y el humor en pacientes obesos o con sobrepeso con síntomas de depresión y aumenta también de forma significativa los niveles de BDNF (E.C. doble ciego controlado con placebo)



Solati Z, et al. Nutr. Neurosci 2015

Riesgos de las Benzodiazepinas en mayores de 60 años

- Caídas, somnolencia diurna
- Descenso de la actividad psicomotora
- Deterioro cognitivo (memoria, atención)
- Tolerancia, dependencia, abstinencia

Glass et al. BMJ 2005;331:1169

Zisapel N. Expert Opin Emerg Drugs 2012;17:299-317

Conclusiones (I)

- En los trastornos del sueño con decaimiento (menopausia, mujeres con insomnio y depresión, tristeza o desánimo, ancianas, pacientes con procesos como fibromialgia, fatiga, dolor crónico, etc...), conviene romper el círculo vicioso insomnio-decaimiento-insomnio.
- Mediante una primera línea de tratamiento sin riesgos de habituación, dependencia o tolerancia, ni somnolencia ni deterioro de la función cognitiva o psicomotora.



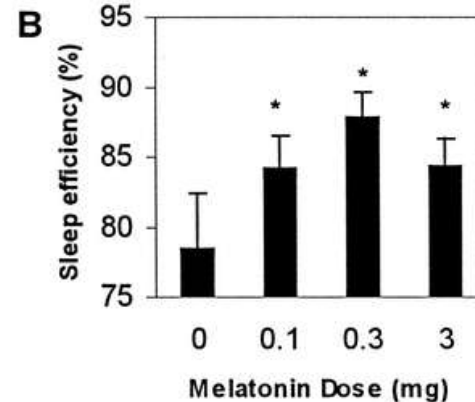
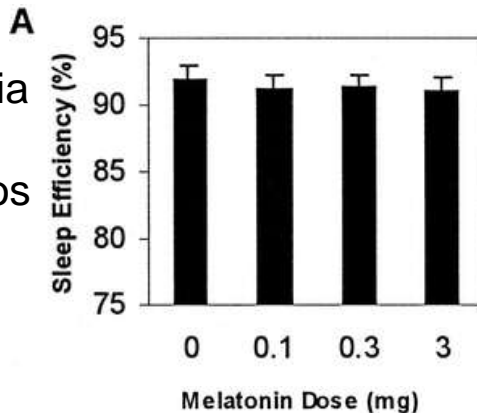
Conclusiones (II)

- La Melatonina actúa directamente sobre el insomnio.
- El Zinc mejora el estado de ánimo (decaimiento)
- **MelatoZinc** Melatonina / Zinc una combinación fisiológica, de elevado margen terapéutico, sin capacidad adictiva, sin producir habituación, dependencia ni sedación, NO es un hipnótico benzodiazepínico y carece por tanto de sus inconvenientes.

Melatonina

Conseguir niveles plasmáticos fisiológicos nocturnos (60-200 pg/ml)
(Niveles fisiológicos diurnos: 3-10 pg/ml)

La melatonina no aumenta la eficiencia del sueño de los sujetos sin trastornos del mismo.



Dosis de 0,3 a 2 mg alcanzan los niveles fisiológicos y logran la máxima eficiencia.

Zhdanova I, Wurtman R et al. "Melatonin treatment for age-related insomnia". J. Clin. Endocrin Metabol 86: 4727-30,2001.

Dept of Brain and Cognitive Sciences. Massachussets Institute of Technology.

Zinc

Los ensayos clínicos del zinc en depresión o bajo estado de ánimo se efectuaron con dosis de 8, 10 ó 20 mg/día, excepto uno realizado con 30 mg/día.

MelatoZinc

Melatonina / Zinc

Composición / cápsula

Melatonina pura	1 mg
Zinc	10 mg

Posología recomendada

- 2 cápsulas, 30-60 min antes de acostarse durante 4 semanas
- 1 cápsula, 30-60 min antes de acostarse como mantenimiento

¡MUCHAS GRACIAS!



MelatoZinc

Melatonina / Zinc

LV Laboratorios Viñas

Departamento de Investigación Clínica