

ACTUALIZACION POR TEMAS

Melatonina y depresión

Gerhard Heinze*
Gloria Benítez-King*
Joachim Bauer*

Summary

With the characterization of melatonin in 1958, the formal investigation on the functioning of the pineal gland was initiated. In most of the species, including the human being, the levels of this hormone fluctuate throughout the 24 hrs. of the day and from one season to another.

In the mechanisms controlling melatonin secretion, the following substances are involved: indolamines, catecholamines, adrenergic receptors and AMPc. Many other mechanisms in relation with neuronal physiology, all of them closely related with affective disorders are also involved.

Exogen melatonin in human beings has a half-life of 40 minutes. The liver metabolizes it and the substances resulting from these mechanisms are excreted via urine.

It has been tried to prolong the plasmatic half-life of melatonin for the purpose of efficiently applying it in clinical assays.

Depressed patients present low levels of melatonin, as shown in a revision of 14 articles. In the treatment of acute cases of depression, melatonin levels increase, but they normalize again with lengthy treatments. The neurochemical causes of these changes are still unknown. The use of IMAO in depression affects the melatonin levels. These levels fluctuate by using other drugs: benzodiazepines, drugs that affect the functioning of the autonomous nervous system, and 5 metoxi-psoralen and destyr-gamma-endorphin. Some of the most apparent pharmacologic effects of melatonin are changes in mood, sleep induction and production of sleepiness.

Melatonin seems to present therapeutic windows. Its best effects are obtained when it is applied at specific doses and hours. The clinical studies, in which exogen melatonin was used, showed no immediate nor retarded toxicity. Only very high doses of this hormone caused slight and reversible collateral effects.

Melatonin is a reliable substance when used in controlled clinical studies. Besides, as the FDA (Food and Drug Administration) approved the use of melatonin in clinical assays, it has an interesting future in clinical studies.

Resumen

Con la caracterización de la melatonina en 1958 comenzó la investigación del funcionamiento de la glándula pineal. En la mayoría de las especies estudiadas, incluyendo a los seres humanos, los niveles de esta hormona fluctúan a lo largo del día y con las estaciones del año.

En los mecanismos que controlan la secreción de la melatonina intervienen indolaminas, catecolaminas, receptores adrenérgicos, AMPc y varios otros mecanismos relacionados

con la fisiología neuronal, todos ellos íntimamente relacionados con los trastornos afectivos. La melatonina exógena aplicada en los seres humanos tiene una vida media de 40 minutos. El hígado la metaboliza y las sustancias que resultan de estos mecanismos se excretan por vía renal.

Con diversas preparaciones se ha tratado de prolongar la vida media plasmática de la melatonina, con el fin de aplicarla con más eficiencia en ensayos clínicos.

Los pacientes deprimidos presentan niveles bajos de melatonina como se desprende de una revisión de 14 artículos. En el tratamiento de casos agudos de depresión aumentan los niveles de melatonina pero se normalizan nuevamente con tratamientos prolongados. Las causas neuroquímicas de estos cambios aún son muy debatidas. También el uso de las IMAO en la depresión presenta efectos sobre los niveles de la melatonina. Estos niveles fluctúan con el uso de otros fármacos, las benzodiazepinas, sustancias que afectan el funcionamiento del sistema nervioso autónomo y el 5-metoxipsoraleno y la destir-gama-endorfina. Entre los efectos farmacológicos más aparentes de la melatonina se encuentran los cambios en el estado de ánimo, la inducción del sueño y el causar somnolencia. La melatonina parece presentar ventanas terapéuticas. Su efecto óptimo se obtiene cuando se aplica con horario y a dosis específicas. Los estudios clínicos en los que se ha usado melatonina exógena no detectaron toxicidad inmediata ni retardada. Sólo las dosis muy altas de la hormona provocaron efectos colaterales leves y reversibles.

La melatonina es una sustancia segura para ser usada en estudios clínicos controlados. Además la aprobación de la melatonina para ensayos clínicos por parte de la FDA abre caminos para futuros e interesantes estudios clínicos con esta hormona.

Desde tiempos muy antiguos la glándula pineal despertó el interés del hombre. Para los griegos el alma se asentaba en esta glándula y en 1662 Descartes propuso que esta estructura cerebral era el punto desde donde el alma ejercía sus funciones sobre el cuerpo. Muchos médicos de los siglos XVII y XVIII, bajo la influencia de esta hipótesis, asociaron empíricamente a la pineal con la "locura" (2). Fue hasta principios de este siglo cuando se sospechó una función endócrina de la pineal y los posibles efectos terapéuticos de sus secreciones en las enfermedades psiquiátricas, con los experimentos realizados en 1920 por Becker (10) quien administró extractos de pineal a pacientes esquizofrénicos. El conocimiento formal sobre el funcionamiento de la glándula pineal se inició en 1958 con la caracterización de la melatonina por Lerner (33). Se sabe actualmente que esta hormona es el principal producto de secreción de esta glándula, y se conoce con bastante profundidad su fisiología así como sus efectos farmacológicos, aun cuando hasta la fecha no

* División de Investigaciones Clínicas. Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco No. 101, Col. San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370, México, D.F.

se conoce con exactitud cuál es su mecanismo de acción.

En los mamíferos, la síntesis de la melatonina se lleva a cabo principalmente en el pinealocito a partir del triptofano (54, 24). Este aminoácido es hidroxilado para formar el 5-hidroxitriptofano, 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. La melatonina es metabolizada principalmente en el hígado a 6-hidroxisulfatomelatonina y en menor medida en el SNC a N-acetil-5 metoxikinuramina (48).

La función principal de la melatonina es la de sincronizar la actividad biológica del medio interno con el fotoperiodo (8), de tal manera que esta hormona es secretada principalmente durante la noche (69, 26) 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 (49, 66). 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, desde donde se envían 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 (48).

En la literatura se ha descrito una clara relación entre los ritmos de secreción estacional de la melatonina y la fisiología reproductiva en animales (60). Sin embargo en los seres humanos esta relación no se encuentra claramente establecida. Se ha descrito un trastorno afectivo estacional (TAE) (7, 71) que se presenta en algunos enfermos deprimidos durante el invierno en los países nórdicos. Este síndrome se ha tratado con éxito prolongando el fotoperiodo mediante la exposición de los sujetos a la luz artificial (50) (2500 lux), lo cual origina una disminución en la secreción de la melatonina. Lewy y col. (36) 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 (37, 38). Por otro lado la fototerapia aplicada al medio día en que 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 (15, 37).

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 (56-65). 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*) (5, 7). 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.

Farmacocinética de la melatonina

Vakkuri y col. en 1985 (64) 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 80-100 mg de melatonina cristalina a individuos sanos. Los niveles que se observaron en los sujetos estudiados llegaron a ser de entre 350 a 10 000 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 regímenes nutricionales y particularidades de absorción intestinal.

Con el fin de aplicar la melatonina en la clínica, se han hecho ensayos para obtener niveles plasmáticos 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 cual se aplicaron 3 dosis de melatonina a intervalos de una hora, logró elevar los niveles plasmáticos durante 4-6 horas (68).

Los estudios en los que se administró melatonina exógena en humanos fueron revisados por Lerner y col. en 1978 (35) 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 fue de hasta 6.6 g diarios por 35 días (34). La primera persona que recibió melatonina por vía oral (34) 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. (35), 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 (7).

Los estudios clínicos más recientes han usado dosis de melatonina exógena de alrededor de 10 mg diarios (41,4) 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 (4).

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 (70, 57). 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 (44).

Por otra parte el único estudio que reporta niveles nocturnos normales de melatonina es el de Thompson y col. (61), quienes estudiaron 9 pacientes con depresión comparándolos con un grupo control. Los pacientes en este protocolo estaban recibiendo dosis no especificadas de alguna benzodiacepina y de acuerdo con el trabajo de Kabuto (30), estas drogas ansiolíticas pueden alterar los niveles totales de melatonina.

Efecto de los fármacos 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 (32, 26). La inhibición de la recaptura

de la noradrenalina aumenta la secreción de melatonina en el hombre (21). 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 adrenorreceptores postsinápticos, lo cual reduce la neurotransmisión noradrenérgica (63), pero durante la administración crónica de desipramina se observan cambios adaptativos en los beta 1, alfa 1 y alfa 2 adrenorreceptores con variadas acciones en la neurotransmisión noradrenérgica. Los hechos descritos demuestran que todavía no sabemos si la neurotransmisión noradrenérgica está aumentada o disminuida durante el tratamiento con fármacos antidepresivos tricíclicos.

Por consenso general se acepta que en la experimentación animal 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 adrenorreceptores de la pineal (20). En pacientes con depresión tratados durante 7-21 días con desipramina, se observa un significativo aumento de los niveles plasmáticos de melatonina (62). Igualmente Sack y Lewy (51) 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 (25), pero al parecer, no en voluntarios sanos.

Igualmente podemos constatar que la administración prolongada de desipramina no reduce la secreción de melatonina como sucede indudablemente en animales de experimentación. Estas observaciones son un ejemplo de cómo en ocasiones los resultados de la investigación animal no son aplicables al hombre.

TABLA 1
Estudios de melatonina en la depresión

<i>Autor</i>	<i>Ref. #</i>	<i>n</i>	<i>Niveles de melatonina</i>	<i>Diagnósticos en la muestra</i>
1. Jimerson y col.	29	6	normales	Depresión en general
2. Lewy y col.	39	4	bajos	Bipolares
3. Wirtz-Justice	71	6	bajos	Unipolares
4. Mendlewit y col.	42	4	bajos	Historia de la depresión
5. Wetterberg y col.	70	12	balos	Depresión mayor
6. Clauatrat y col.	22	11	bajos	Depresión mayor
7. Beck-Fris	9	30	bajos	Depresión mayor
8. Nair y col.	44	6	bajos	Depresión endógena
9. Steiner y col.	57	25	bajos	Depresión mayor
10. Brown y col.	17	7	bajos	Depresión con melancolía
11. Brown y col.	16	19	bajos	Depresión con melancolía
12. Boyce y col.	14	8	bajos	Depresión endógena
13. Nair y col.	43	10	bajos	Depresión mayor
14. Thompson y col.	61	9	normales	Depresión mayor

Adaptada de Vasavan NPN (65)

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 (23).

Efecto 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 la feniletilamina y la dopamina.

Varios estudios (13, 31, 45) 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 cual 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 (53) quien encontró que la moclobemida (un inhibidor reversible de la MAO-A) no aumenta los niveles diurnos de melatonina en humanos.

Otra hipótesis explica cómo 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 (53). Este retraso ayudaría a sincronizar el reloj interno que se encuentra adelantado en algunos pacientes deprimidos. Kripke en 1983 (53) demostró este adelanto interno en por lo menos un subgrupo de pacientes deprimidos.

El hecho de que algunos fármacos incrementen 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 (6, 46, 53). Sabemos que se obtiene un aumento inmediato de la melatonina nocturna después de una dosis única de antidepresivos; ahora bien, es 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 de 7 días para ser transformado en una hora de retraso en el ritmo endógeno de la melatonina (36).

Golden y col. (27) 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 β , 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.

Fármacos diversos y secreción 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 inervación simpática postganglionar y carece de actividad antagonista de tipo colinérgico. La melatonina es afectada por drogas con un claro efecto agonista simpático; por ejemplo los bloqueadores β adrenérgicos tienen un efecto supresor sobre la producción de melatonina (51).

Kabuto y col. (30) reportaron una supresión de los picos nocturnos de melatonina al administrar benzodiazepinas en voluntarios sanos.

Tanto el 5-metoxipsoraleno (5 MOP) (54) como la destir-gama-endorfina (DTGE) (19) 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 (28). 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 (55, 19), 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, más aún si tomamos en cuenta que ningún antidepresivo surte su acción antes de 14-21 días.

Efectos farmacológicos de la melatonina exógena

El estudio clínico de Anton-Tay y col. fue pionero al detectar un aumento del estado de ánimo consecutivo a dosis moderadas de melatonina (3). Sin embargo un estudio clínico de Carman y col. (18) 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 altas de melatonina (hasta 1g/día) y la administración de la hormona fue en horarios variables, por lo que queda únicamente como un relato casuístico. En otra revisión reciente (56) se hace énfasis en los cambios de sensibilidad de los receptores de la melatonina durante las 24 hs. del día, lo cual podría explicar el porqué la melatonina no tuvo el efecto farmacológico deseado en el estudio de Carman. Por otro lado, en estudios con cultivos celulares realizados por Benítez y col. (11) se ha observado que la melatonina tiene un efecto máximo que depende de su concentración; sobrepasada la concentración ideal tiene efectos contrarios sobre el crecimiento de las células en cultivo. Con las dosis que fueron aplicadas en el estudio de Carman pueden haberse excedido las dosis para producir una concentración plasmática ideal de melatonina.

La mayoría de los estudios clínicos con melatonina coinciden en señalar su capacidad para inducir el sueño o causar somnolencia (3, 67). 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 (35), enfermedad de Parkinson (47) o en casos de corea de Huntington (18). 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 (3).

Conclusiones

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 afecti-

vos. 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 los antidepresivos para detectar posibles sinergismos o cambios en la duración de la instalación del efecto antidepresivo.

BIBLIOGRAFIA

- 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.
- ALTSCHULE MD: The four phases of pineal studies. En: *Frontiers of Pineal Physiology*. Altschule MD (ed). MIT Press, Cambridge. pp 1-4, 1975.
- ANTON-TAY F, DIAZ JL, FERNANDEZ-GUARDIOLA A: On the effect of melatonin upon human brain. Its possible therapeutic implications. *Life Sciences*, 10(1):841-850, 1971.
- 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.
- ARENDT J: Assay of melatonin and its metabolites: Results in normal and unusual environments. *Journal of Neural Transmission (suppl.)*, 21:11-33, 1986.
- ARENDT J: Chronobiology of melatonin. *ISI Atlas of Science Pharmacology*, 1:257-261, 1987.
- ARENDT J: Melatonin: A new probe in psychiatric investigation? *Brit J Psychiatry*, 155:585-590, 1989.
- AXELROD J: The pineal gland: a neurochemical transducer. *Science*, 184:1341-8, 1974.
- 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.
- BECKER WJ: Epiglandol bei dementia praecox. *Therapeut Halbmonatscher*, 34:667-8, 1920.
- BENITEZ-KING G, HUERTO-DELGADILLO L, ANTON-TAY F: Melatonin effects on the cytoskeletal organization of MDCK and neuroblastoma N1E-115 cells. *Pineal Research*, 1990 (en prensa).
- BIECK PR, ANTONIN K-H, BLAON R, OXENKRUG G: Effect of brofaromine and pargyline on human plasma melatonin concentrations. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat*, 12:93-101, 1988.
- BOYCE PM: Sulphatoxymelatonin in melancholia. *Am J Psychiatry*, 142:125-127, 1985.
- BROADWAY J, FOLKARD S, ARENDT J: Bright light phase shifts the human melatonin rhythm in Antarctica. *Neurosci Lett* (en prensa).
- BROWN R, KOCSIS JH, CAROFF S, AMSTERDAM J, WINOKUR A, STOKES P, FRAZER A: Nocturnal serum melatonin in major depressive disorders before and after desmethylinipramine treatment. *Psychopharmacology Bull*, 21:579-81, 1985.
- BROWN R, KOCSIS 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.
- CARMAN JS, POST RM, BUSWELL R, GOODWIN FK: Negative effects of melatonin on depression. *Am J Psychiatry*, 133(10):1181-6, 1976.
- CHAZOT G, CLAUSTRAT B, BRUN J, OLIVIER M: Rapid antidepressant activity of desyr gamma endorphin: Correlation with urinary melatonin. *Biol Psychiatry*, 20:1026-1030, 1985.
- CHECKLEY SA, PALAZIDOU E: *On Melatonin, Clinical Perspectives*. Philbrick MA, Thompson C. (Ed) pp 190-204, 1988.
- CHECKLEY 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.
- CLAUSTRAT B, CHAZOT G, BRUN J, JORDEN D, SAS-SOLAS 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.
- DEMISCK K: Melatonin and cortisol increase after fluvoxamine. *Brit J of Clin Pharmacology*, 22:620-2, 1986.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- GOODMAN AG, GOODMAN S, GILMAN A: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Edit. Panamericana, México, 1982.
- 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.
- KABUTO M, NAMURA I, SAITOH Y: Nocturnal enhancement of plasma melatonin could be suppressed by benzodiazepines in humans. *Endocrinologia japonica*, 33:405-14, 1986.

31. KING TS, RICHARDSON BA, REITER RJ: Regulation of rat pineal melatonin synthesis: Effect of monoamine oxidase inhibition. *Mol Cell Endocrinol*, 25:327-338, 1982.
32. KLEIN DC: *The pineal glands: A model of neuro-endocrine regulation in the hypothalamus*. S Reichlin, RJ Baldezarini, JB Martin (ed), Raven Press, Nueva York, pp. 303-27, 1978.
33. 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.
34. LERNER AB, CASE JD: Melatonin. *Fed Proc*, 19:590-92, 1960.
35. LERNER AB, NORDLUND JJ: Melatonin clinical pharmacology. *Journal of Neural Transmission* (suppl), 13:339-47, 1978.
36. 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.
37. LEWY AJ, SACK RL, MILLER LS, HOBAN TM. Antidepressant and circadian phase-shifting effects of light. *Science*, 235:352-4, 1987.
38. LEWY AJ, WEHR TA, GOODWIN FK, NEWSOME DA, MARKEY SP: Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*, 210:1267-9, 1980.
39. LEWY CR, WEHT TA, GOLD PW, GOODWIN FK: Plasma melatonin in manic depressive illness. En: *Catecholamines. Basic and Clinical Frontiers II*. Usdin E, Kopin IJ, Barchas J (eds.). Pergamon Press, Oxford. pp 1173-75, 1979.
40. 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.
41. 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, 1988.
42. 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.
43. NAIR NPV, HARIHARASUBRAMANIAN N, PILAPIL C, ISAAC I, THAVUNDAYIL JX: Plasma melatonin, an index of brain aging in humans? *Biol Psychiatry*, 21:141-150, 1986.
44. NAIR NPV, HARIHARASUBRAMANIAN N, PILAPIL C: Circadian rhythms of plasma melatonin in endogenous depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 8:715-718, 1984.
45. 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.
46. 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.
47. PAPAVALILOU PS, COTZIAS GC, DUBY SE y col.: Melatonin and parkinsonism. *JAMA*, 221:88, 1972.
48. REITER JR: Comparative aspects of pineal melatonin rhythms in mammals. *Atlas of Science* 0894(3761): 111-16, 1988.
49. 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.
50. ROSENTHAL NE, DAVID AS, GILLIN JC: Seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 41:72-80, 1984.
51. SACK RL, LEWY AJ: Desmethylimipramine treatment increases melatonin production in humans. *Biological Psychiatry*, 21:406-9, 1986.
52. SACK RL, LEWY AJ: Desmethylimipramine treatment increase melatonin production in humans. *Biol Psychiatry*, 21:406-410, 1986.
53. 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.
54. SOUETRE E, SALVATI E, BELUGOU J, GALENI B: 5-methoxy-psoralen increases the plasma melatonin levels in humans. *J Investigative Dermatology*, 89(2):152-155, 1987.
55. SOUETRE E, SALVATI E, BELUGOU JL, ROBERT P, BRUNET G, DARCOURT G: Antidepressant effect of 5-methoxy-psoralen: A preliminary report. *Psychopharmacology*, 95:430-431, 1988.
56. STANKOV B, REITER RJ: Melatonin receptors: Current status, facts, and hypotheses. *Life Sciences*, 46:971-982, 1990.
57. 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. 347-353, 1985.
58. STEWART JW, HALBRICH U: Plasma melatonin levels in depressed patients before and after treatment with antidepressant medication. *Biol Psych*, 25:33-38, 1989.
59. SYNDER SH, AXELROD JR, ZWEIG M: *Circadian rhythm in the serotonin content of the rat pineal gland: Regulatory factors*. Proceedings of National Academy of Science USA, 53:301-5, 1967.
60. TAMARKIN L, BAIRD CJ, ALMEIDA OFX. Melatonin: A coordinating signal for mammalian reproduction? *Science*, 227:714-20, 1985.
61. THOMPSON C, FRANNEY C, ARENDT J, CHECKLEY SA: A comparison of melatonin secretion in depressed patients and normal subjects. *Brit J of Psychiatry*, 152:260-265, 1988.
62. THOMPSON C: The effect of desipramine upon melatonin and cortisol secretion in depressed and normal subjects. *Brit J Psych*, 147:389-93, 1985.
63. 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.
64. VAKKURI O, LEPPAELUOTO J, KAUPILA A: Oral administration and distribution of melatonin in human serum, saliva and urine. *Life Sciences*, 37:489-495, 1985.
65. VASAVAN NPN, MUKUL S: Neurochemical and receptor theories of depression. *Psychiatr J Univ Ottawa*, 14(2):328-41, 1989.
66. VAUGHAN GM: Melatonin in humans. *Pineal Research Reviews*, 2:141-201, 1984.
67. VOLLRATH L, SEEM P, GAMMEL G: Sleep induction by intranasal application of melatonin. *Adv Biosciences*, 29:327, 1981.
68. WALDHAUSER F, WALDHAUSER M, LIEBERMAN HR, DENG M, LYNCH HJ, WURTMAN RJ: Bioavailability of oral melatonin in humans. *Neuroendocrinology*, 39:307-13, 1985.
69. WALHAUSER 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.
70. WETTERBERG L, APPERIA B, BECK FRIIS J, KJELLMAN BF, LJUNGGREN J-G y col.: Pineal-hypothalamic-pituitary function in patients with depressive illness. Fuxe K, Gustafsson J-A, Wetterberg (eds.) En: *Steroid Hormone Regulation of the Brain*. Pergamon Press, Oxford. pp. 397-403, 1981.
71. 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, González ME (eds.). Elsevier, Amsterdam, pp. 294-302, 1979.