

### Antidepresivos y glándula pineal

J. Polo García<sup>a</sup>, S. Serrano Garcés<sup>b</sup>, M.Á. Pérez de la Cruz<sup>c</sup>, S. Gil Chamorro<sup>b</sup>, E. Rodilla Rodilla<sup>d</sup>, y J.M. Maestre Fernández<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Licenciado en Medicina y Cirugía. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Torrejuncillo. Cáceres. España.

<sup>b</sup>Centro de Salud de Torrejuncillo. Cáceres. España.

<sup>c</sup>Facultad de Medicina de Salamanca. España.

<sup>d</sup>Centro de Salud de Jose Marva, Madrid España.

La glándula pineal es un cuerpo impar y central que se desarrolla a expensas de una invaginación de la bóveda del ventrículo medio. Clásicamente ha sido comparada a una piña, de ahí su nombre. Su estructura histológica fundamental está formada por los pinealocitos y células de la glía. Su función principal es la síntesis y secreción de melatonina. La melatonina parece estar relacionada, en contra de lo que se pensaba, con múltiples acciones como sincronización circadiana, promoción del sueño, termorregulación corporal, acción sobre el sistema inmune, desarrollo puberal, osteogénesis, acciones metabólicas y efecto protector digestivo; también ha sido relacionada con la patogenia de los trastornos psiquiátricos: depresión y enfermedades degenerativas. Debido a la relación de la melatonina sobre los estados de ánimo y su posible contribución a los estados depresivos, son variados los estudios realizados sobre el efecto de los antidepresivos sobre la glándula pineal.

*Palabras clave:* glándula pineal, melatonina, depresión, antidepresivos.

The pineal gland is an unpaired, central structure that develops at the expense of an invagination of the central ventricular cavity. Classically, it has been compared to a pineapple, hence its name. Its structure is essentially histological, it being formed by pinealocytes and glial cells. Its primary function is melatonin synthesis and secretion. Melatonin seems to be related to many actions, such as circadian rhythm synchronization, promoting sleep, body thermoregulation, action on the immune system, puberal development, osteogenesis, metabolic actions and digestive protective effect; it has also been linked with the pathogenesis of the psychiatric disorders: depression and degenerative diseases. Because of the relationship of melatonin in regards to mood states and their potential contribution to depression, the studies conducted on the effect of antidepressants on the pineal gland are varied.

*Key words:* pineal gland, melatonin, depression, antidepressants.

#### RECUERDO ANATÓMICO<sup>1</sup>

La glándula pineal es un cuerpo impar y central que se desarrolla a expensas de una invaginación de la bóveda del ventrículo medio. Se denomina también epífisis o excrescencia superior, en contraposición a la hipófisis o excrescencia inferior.

#### Situación

La glándula pineal está situada por debajo del rodete del cuerpo caloso, entre los dos tubérculos cuadrigéminos anteriores, que forman una especie de canal denominado lecho de la glándula pineal. Se mantiene en su lugar por me-

dio de algunas adherencias con la piamadre y por cierto número de prolongaciones que partiendo de su base van a terminar en varios órganos próximos. Debajo de la epífisis se ve el abombamiento del acueducto de Silvio en el tercer ventrículo.

#### Dimensiones

La glándula pineal tiene el tamaño de un guisante ordinario. Mide por término medio 7 u 8 mm de longitud por 4 a 6 mm de anchura; su peso es de aproximadamente 20 a 25 mgr.

#### Conformación exterior y relaciones

La glándula pineal clásicamente ha sido comparada a una piña, de ahí su nombre. Se diferencian en ella una parte media o cuerpo, un extremo anterior o base y un extremo posterior o vértice.

Correspondencia: J. Polo García.  
Centro de Salud de Torrejuncillo.  
Correo electrónico: jpolog@semergen.es

Recibido el 11-06-07; aceptado para su publicación el 18-12-07.

1) Cuerpo: el cuerpo, algo aplanado de arriba abajo, es liso o ligeramente granuloso. Está en relación, por arriba, con las venas de Galeno y el rodete del cuerpo calloso; por abajo, con el surco longitudinal que separa los dos tubérculos cuadrigéminos anteriores; por los lados, con los plexos coroideos del ventrículo medio, a los cuales está unido por numerosos tractos conjuntivos o vasculares.

2) Base: la base, dirigida hacia delante, se desdobra en dos laminillas transversales, una superior y otra inferior. Ambas laminillas están separadas entre sí por un surco más o menos profundo que se denomina fondo de saco pineal, que no es más que un simple divertículo del ventrículo medio.

3) Vértice: el vértice de la glándula pineal, dirigido hacia atrás y abajo, flota libremente, por encima de los tubérculos cuadrigéminos, en los espacios subaracnoideos.

### Relaciones de la glándula pineal con la tela coroidea

Algunos autores sitúan la glándula pineal entre las dos hojas de la tela coroidea superior; otros autores consideran esta descripción como inexacta y consideran que corresponde exclusivamente a la hoja inferior de la tela y no tiene ninguna relación inmediata con la hoja superior.

Si, en un corte sagital, seguimos de delante hacia atrás la hoja inferior de la tela coroidea, vemos que se inserta en la cara superior de la glándula, tapiza luego sus partes laterales, su vértice y su cara inferior, y se refleja hacia atrás para extenderse por encima de los tubérculos cuadrigéminos. La inserción de la tela coroidea en la cara superior de la glándula pineal se verifica solamente en su tercio inferior o en su tercio posterior, resultando de ello que por encima de la glándula pineal, entre su base y la tela coroidea, existe un nuevo divertículo del ventrículo medio, que tiene forma de fondo de saco: es el fondo de saco suprapineal, el cual está tapizado por el epitelio endodimario.

### Conexiones: pedúnculos de la glándula pineal

La glándula pineal está unida al cerebro por un conjunto de fascículos nerviosos que nacen de su base. Estos fascículos, denominados pedúnculos de la glándula pineal, son seis, tres en cada lado, y se distinguen en anteriores, medios e inferiores.

1) Pedúnculos anteriores: parten de la laminilla superior de la base y se dirigen hacia fuera hasta la parte interna de una pequeña región triangular llamada triángulo de la habénula. Se desvían luego hacia delante y siguen el tálamo óptico, donde se les puede seguir por el relieve que forman. En los tálamos ópticos, los pedúnculos anteriores de la glándula pineal ocupan el ángulo que forman sus dos caras superior o interna, y limitan en este punto la cavidad ventricular. Llegados a la extremidad anterior del tálamo óptico, se mezclan con los capilares anteriores del triángulo y bajan con ellos a la sustancia gris de la base del cerebro.

2) Pedúnculos medios: nacen, al igual que los anteriores, de la laminilla superior de la base. Están poco desarrollados y son a menudo poco visibles. Se dirigen directamente hacia fuera, siguen el borde superior de la comisura blanca

posterior y, después de un trayecto muy corto, desaparecen en el espesor del tálamo óptico.

3) Pedúnculos inferiores: generalmente delgadísimos, se desprenden de la laminilla inferior. Descienden primero por delante de la comisura blanca posterior, se desvían luego hacia afuera y penetran, como los precedentes, en el tálamo óptico, donde terminan.

### RECUERDO HISTOLÓGICO<sup>2</sup>

El desarrollo embrionario de la glándula pineal comienza en la fase precoz de la vida embrionaria. Por entonces, el techo del diencéfalo, detrás de la zona de origen del plexo coroideo del tercer ventrículo, forma prominencia dorsal, constituyendo un divertículo. A medida que el desarrollo prosigue, las paredes del divertículo se hacen más gruesas, de manera que la luz de la excrecencia se oblitera gradualmente.

La excrecencia del techo del diencéfalo que da origen a la glándula pineal contiene dos tipos de células. En primer lugar, el propio techo contiene células neuroectodérmicas; en segundo lugar, la piamadre, que cubre la excrecencia, tiene células mesenquimatosas. Ambos tipos celulares participan en la formación de la glándula pineal. Las células neuroectodérmicas dan origen a las células parenquimatosas que se denominan pinealocitos, y también a las células que suelen considerarse de glía. Las células mesenquimatosas dan origen al tejido conectivo de la cápsula pineal y a los tabiques incompletos que dividen el cuerpo en lobulillos.

Al observar un corte de la glándula pineal pueden verse lobulillos de células parenquimatosas incompletamente separados por tabiques de tejido conectivo, que penetran en el cuerpo desde la cápsula y llevan consigo vasos sanguíneos a la sustancia de la glándula. Los dos tipos de células principales que contiene la glándula pineal son los pinealocitos y células de la glía.

### Pinealocitos

Son las células más abundantes observadas en la pineal cuando se ve un corte al microscopio de luz; son células relativamente voluminosas, muchas veces agrupadas en cúmulos.

Sus núcleos son voluminosos y tienen una cantidad moderada de cromatina condensada, de manera que sus nucleolos voluminosos son fáciles de observar. Su citoplasma contiene algunos cúmulos de material basófilo, que se ha comprobado se disuelve por acción de la ARNasa.

El citoplasma de los pinealocitos se extiende desde sus cuerpos celulares en forma de prolongaciones, las cuales son muy extensas. Además, el citoplasma de la glía también se extiende saliendo de los cuerpos celulares en forma de prolongaciones. De esta forma, la sustancia del cuerpo pineal en muchos lugares está formada por una maraña de cuerpos celulares y de prolongaciones entreveradas de pinealocitos y células de la glía, no pudiendo a veces distinguirse a qué cuerpo celular pertenecen.

Con el microscopio electrónico el citoplasma de los pinealocitos muestra los orgánulos celulares usuales: mito-

condrias, centriolos, un complejo de Golgi, algunos cuerpos densos que pueden ser lisosomas, algunas vesículas de retículo endoplásmico liso, y ciertos ribosomas dispuestos como polirribosomas. En el citoplasma, como característica rara, se ven gran número de microtúbulos que tienen de 220 a 300 Å de diámetro. En los cuerpos celulares los microtúbulos están dispuestos al azar, pero en las prolongaciones de los pinealocitos se ven sobre todo paralelamente a la prolongación. Las prolongaciones terminan en los bordes de otros pinealocitos, en células de la glía y en vasos sanguíneos.

### Células de la glía

Con el microscopio de luz se reconocen bien por sus núcleos, que están más aplanados y tienen más cromatina condensada que los núcleos de los pinealocitos. Algunos tienen forma más o menos triangular. Muchas veces se observan juntas dos o más de estas células. Su citoplasma es más basófilo que el de los pinealocitos.

Con el microscopio electrónico las células de la glía revelan los orgánulos usuales, incluyendo algunos microtúbulos. Lo característico de su citoplasma es su amplio contenido de filamentos delgados, que tienen de 50 a 60 Å de diámetro y suelen estar dispuestos en haces; filamentos como estos no se observan en los pinealocitos. Los filamentos de las prolongaciones de la célula de la glía siguen paralelamente a dichas prolongaciones, y se insertan como tonofibrillas de las células epiteliales, en placas de fijación, a través de las membranas celulares. Otro carácter en que difieren los orgánulos citoplasmáticos de las células de la glía con respecto a los de los pinealocitos es que las mitocondrias de las células de la glía tienen una matriz mucho más densa que la de los pinealocitos. Las prolongaciones de las células de la glía terminan sobre todo como dilataciones bulbosas en pinealocitos, otras células de la glía o sobre las células que revisten espacios perivasculares. Sus terminaciones muchas veces contienen gran cantidad de glucógeno.

La glándula pineal está bien provista de nervios que penetran en ella siguiendo las trabéculas. Las fibras penetran en la substancia de la glándula, y se han visto terminaciones nerviosas asociadas a los pinealocitos, las células de la glía y los capilares.

### RECUERDO NEUROFISIOLÓGICO

La glándula pineal, situada, como acabamos de mencionar en el apartado anterior, en el epítalamo entre ambos tubérculos cuadrigéminos superiores, recibe información sobre la luz ambiental a través de la vía: retina → núcleos supraquiasmáticos →→ proyecciones descendentes a la columna intermedio lateral cervical →→ ganglios simpáticos cervicales superiores → inervación simpática postganglionar pineal. La función primaria principal de la glándula pineal es la síntesis y secreción de melatonina<sup>3</sup>.

La melatonina es una neuro-hormona que fue descubierta por el dermatólogo Lerner en 1958 al comprobar que los extractos biológicos preparados a partir de milla-

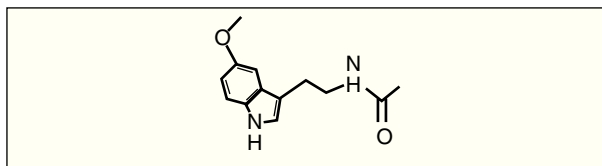


Figura 1. Estructura de la melatonina.

res de glándulas pineales bovinas producían el aclaramiento de la piel del anfibio *Xenopus*.

La melatonina se sintetiza a partir del triptófano en las células de la glándula pineal o pinealocitos, por medio de la hidroxilación se transforma en 5-hidroxitriptófano, por la posterior descarboxilación en serotonina, y por la N-acetilación y la O-metilación de la serotonina en melatonina<sup>3</sup>.

La liberación de melatonina se ve afectada por los mecanismos neuroquímicos que se producen en el sistema nervioso central (SNC) por el ácido gamma-aminobutírico (GABA). Parece ser que al amanecer existe un aumento creciente de la liberación de GABA sobre las neuronas preautonómicas del núcleo paraventricular del hipotálamo, lo que da lugar a una disminución de la estimulación de norepinefrina de la glándula pineal, y en última instancia una detención de la liberación de melatonina<sup>4</sup>.

La acción de la melatonina en el SNC se produce en unos receptores específicos, pero también existen receptores específicos para la melatonina en arterias cerebrales y tejidos periféricos como órganos del sistema inmune, intestino, riñón, glándulas endocrinas y tejido adiposo<sup>5</sup>.

Los efectos de la melatonina son mediados por la interacción con los receptores MT1 y los receptores MT2. En el receptor MT1 se diferencian tres subtipos, todos pertenecientes a la familia de receptores asociados a la proteína G. Estos receptores son mediadores de la acción inhibitoria de la melatonina sobre la adenilato ciclasa. Como segundos mensajeros de la melatonina sobre los receptores MT2 se especula sobre distintos fosfoinositósidos y derivados del ácido araquidónico (también se especula sobre la posibilidad de un supuesto receptor MT3)<sup>6,7</sup>. Otros efectos parecen ser debidos a la naturaleza antioxidante que tiene la melatonina<sup>8</sup>.

### FUNCIONES

Hace años se consideraba a la glándula pineal de los mamíferos como un órgano vestigial, resto de una estructura que en una etapa previa del desarrollo de las especies o del individuo servía para un fin particular, pero en la vida posnatal no, teoría avalada porque en la vida intrauterina y prenatal el tamaño de la glándula es mayor, y posteriormente va disminuyendo de tamaño, siendo menor en la vejez.

Hoy día continúa sin estar claro cuáles son las funciones fisiológicas de la glándula pineal. Son muchos los trabajos y estudios realizados para saber las funciones fisiológicas de la glándula y de la melatonina, y parece que son las siguientes<sup>9-18</sup>:

- 1) Sincronización circadiana.
- 2) Promoción del sueño.
- 3) Regulación de la temperatura corporal.
- 4) Acción sobre el sistema inmune.
- 5) Pubertad.
- 6) Osteogénesis<sup>19</sup>.
- 7) Acción metabólica sobre carbohidratos y lípidos<sup>20</sup>.
- 8) Efecto protector digestivo<sup>21</sup>.
- 9) Efecto sobre los desórdenes psiquiátricos y determinadas enfermedades degenerativas<sup>22,23</sup>.

## DEPRESIÓN

### Epidemiología

La depresión es una patología muy frecuente y discapacitante. Según datos recogidos en la encuesta nacional de salud del año 2003, el 3,62% del total de la población padece una depresión<sup>24</sup>. La prevalencia de los episodios depresivos es del 1,9% en la población masculina y del 3,2% en la femenina<sup>25</sup>.

Los trastornos depresivos se asocian a una significativa morbilidad, a una disminución del nivel de actividad y a un aumento de días de incapacidad y absentismo laboral, así como a un aumento de la atención sanitaria<sup>26</sup>.

### Definiciones y clasificación<sup>27</sup>

Los trastornos del estado de ánimo son un conjunto de enfermedades cuyo síntoma fundamental es la alteración del estado de ánimo, y que se acompañan del cortejo sintomático correspondiente (ya sea en el espectro depresivo o maniaco).

El término depresivo se utiliza en tres sentidos:

- 1) Como síntoma: puede acompañar a otros trastornos psicopatológicos, como los trastornos por angustia.
- 2) Como síndrome: agrupa una serie de procesos con unos criterios diagnósticos definidos, caracterizados por tristeza, inhibición, culpa, minusvalía y pérdida del impulso vital.
- 3) Como enfermedad: se observa un trastorno de origen biológico en el que puede delimitarse una etiología clínica, curso, pronóstico y tratamiento específico.

Se han elaborado muchas clasificaciones en función de los diversos parámetros. Actualmente las más utilizadas son la Clasificación de la Asociación Psiquiátrica Americana DSM IV-TR<sup>26</sup>, y la Clasificación de los Trastornos Mentales y del Comportamiento de la 10ª edición de la clasificación internacional de enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (CIE-10)<sup>28</sup>.

### Etiopatogenia<sup>29,30</sup>

Actualmente se desconocen las causas exactas de los trastornos depresivos y se han enunciado distintas teorías etiopatogénicas. Se han involucrado factores genéticos, biológicos y psicosociales; analizaremos los dos primeros pues son los que más nos interesan en este trabajo.

### Factores genéticos

La frecuencia con la que los familiares de los individuos depresivos presentan una depresión es tres veces superior a la del resto de la población, y además, también aumenta el riesgo de que padezcan otros trastornos afectivos, como el trastorno bipolar.

Los estudios realizados en gemelos diagnosticados de depresión mayor demuestran que la concordancia encontrada es del 50% en monocigóticos frente al 20% que aparece en los dicigóticos.

Aunque los datos anteriores indican un factor genético, no ha podido ser identificado el patrón de transmisión genética de los trastornos de los estados de ánimo.

### Factores biológicos

Se pueden distinguir dentro de este apartado los siguientes:

- 1) Factores bioquímicos.
- 2) Factores endocrinológicos.
- 3) Neuroanatomía y neuroimagen.
- 4) Fisiopatología y electrofisiología del sueño.
- 5) Ritmos circadianos.

#### Factores bioquímicos

En la etiología de los trastornos depresivos se han manejado distintas hipótesis que implican varios neurotransmisores. Actualmente el déficit serotoninérgico y la alteración en los niveles de noradrenalina son los más aceptados.

**Serotonina.** El ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), metabolito de la serotonina, está disminuido en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes deprimidos y suicidas. En autopsias de suicidas hay una disminución en el número de lugares de captación de serotonina en cerebro y plaquetas. Los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) provocarían una hiperactivación de las neuronas, y por lo tanto una disminución en el número de receptores 5-HT<sub>2</sub>. También está disminuida la actividad de los receptores postsinápticos β-adrenérgicos y de los receptores 5-HT<sub>2</sub> en tratamientos antidepresivos en modelos animales. Esto explicaría la latencia de tres semanas del efecto de los antidepresivos.

**Noradrenalina.** El tratamiento antidepresivo se ha relacionado con una disminución de receptores β-adrenérgicos que se correlaciona con la respuesta clínica a antidepresivos; además estos receptores también pueden actuar modificando la cantidad de serotonina liberada.

**Dopamina.** En el LCR de pacientes depresivos se encuentra disminuido el ácido homovalínico, que es un metabolito de la dopamina. La dopamina está aumentada en la manía y disminuida en la depresión. Así, sustancias como las anfetaminas, que producen un aumento de dopamina, reducen la sintomatología depresiva, y una disminución de la dopamina, como se produce en los tratamientos con reserpina o en la enfermedad de Parkinson, se relaciona con síntomas depresivos.

#### Factores endocrinológicos

Las alteraciones endocrinológicas parecen ser más una consecuencia de la alteración de las aminas cerebrales, que

**Tabla 1. Clasificación de los antidepresivos**

Tricíclicos y tetracíclicos	Amitriptilina, clomipramina, imipramina, trimipramina, nortriptilina, desipramina, butriptilina, protriptilina, amineptina, noxiptilina, mexilitraceno, lofepramina, oripamol, doxepina, dibenzepina, amoxapina, tianeptina		
Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina	Citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina		
Inhibidores de la recaptación de la dopamina-noradrenalina	Bupropión		
Inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina	Venlafaxina, duloxetina, milnacipram		
Moduladores de la serotonina	Nefazona, trazodona		
Modulador de la noradrenalina-serotonina	Mirtazapina		
Inhibidores de la monoaminoxidasa	Inhibidores no selectivos	Derivados hidrazínicos	lproniazida, fenelzina, isocarboxazida, nialamida
	Inhibidores selectivos	Derivados no hidrazínicos	Tranilcipromida, pargilina
	Inhibidores reversibles	Clorgilina (de la forma A) Selegilina o deprenilo (de la forma B) Moclobemida, brofaromina, toloxatonana	
Inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina	Reboxetina		

una causa de estas. Los ejes más implicados son el tiroideo y el suprarrenal, pero también se han observado otros cambios neuroendocrinos, como son una menor secreción de prolactina después de una administración de triptófano, disminución de la secreción nocturna de melatonina, menor concentración de hormonas folículo estimulantes (FSH) y luteinizantes (LH), disminución de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), o de la hormona liberadora de gonadotropinas (GHRH).

*Eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal.* La depresión se asocia a una hipersecreción de cortisol. En la prueba de supresión de dexametasona, la inhibición en la secreción de cortisol se encuentra disminuida en los pacientes depresivos.

*Eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo.* Un hipo o hipertiroidismo suele asociarse a alteraciones en el estado de ánimo. Es necesario valorar en todos los pacientes con síntomas afectivos el funcionamiento tiroideo. En un tercio de pacientes con depresión mayor y un eje tiroideo normal aparece una respuesta disminuida a la hormona tiroestimulante (TSH), a la administración de hormona liberadora de tirotrópina (TRH).

#### Neuroanatomía y neuroimagen

En estudios con tomografía axial computarizada (TAC) se ha observado en pacientes depresivos un aumento en el tamaño de los ventrículos cerebrales, siendo más frecuente el aumento en los pacientes en los que los síntomas depresivos van acompañados de síntomas psicóticos.

En los estudios con resonancia magnética se observa una disminución del tamaño del núcleo caudado y lóbulos frontales.

Las tomografías por emisión de positrones (PET) y de fotones simples (SPECT) muestran disminución en el metabolismo de la glucosa y del flujo sanguíneo de las citadas áreas. Estas alteraciones son especialmente frecuentes en los pacientes con síntomas psicóticos asociados, y en los que la enfermedad comienza después de los 65 años.

Se piensa que el sistema límbico y los ganglios basales son la base neuroanatómica de la depresión.

#### Fisiopatología y electrofisiología del sueño

En el estudio electroencefalográfico de los pacientes deprimidos se ha observado un retraso en el inicio del sueño, un sueño de fase  $\delta$  alterado, y que la primera fase de REM posee una longitud alargada y una latencia (periodo que transcurre entre el inicio del sueño y el comienzo de dicha fase) disminuida. Estas alteraciones se traducen en la clínica como quejas de insomnio de conciliación, despertar precoz, despertares frecuentes a lo largo de la noche o hipersomnia diurna.

#### Ritmos circadianos

En modelos animales los antidepresivos pueden modificar los relojes biológicos, y la privación de sueño produce una mejoría clínica transitoria de la depresión.

### ANTIDEPRESIVOS<sup>31</sup>

Podemos encontrar una clasificación de estos fármacos en la tabla 1.

### DEPRESIÓN Y GLÁNDULA PINEAL

Aunque las funciones de la glándula pineal ya han sido mencionadas en el apartado correspondiente, su relación con determinadas patologías y enfermedades es y ha sido motivo de estudio desde hace años; así, ya en los años 50 Ostefeld<sup>32</sup> trató pacientes con depresión mayor privando el sueño. Existen múltiples ensayos sobre el efecto de la fototerapia en el tratamiento de los trastornos afectivos estacionales<sup>33</sup>; Rovescalli et al<sup>34</sup> comentan que la relación del ritmo estacional con la ocurrencia de episodios depresivos sugiere la posible implicación de la glándula pineal o de otros osciladores biológicos en la fisiología de la enfermedad depresiva, y realizan estudios para clarificar si el cambio horario noche-día puede inducir cambios en los blancos bioquímicos de los antidepresivos. Como ya comentábamos anteriormente en las funciones de la melatonina, esta ha sido relacionada con algunas enfermedades neurodegenerativas y trastornos tales como la obesidad, la depresión y otras alteraciones psiquiátricas<sup>22,23</sup>.

Debido a la relación de la melatonina sobre los estados de ánimo y su posible contribución a los estados depresivos, son variados los estudios realizados sobre el efecto de los antidepresivos sobre la glándula pineal. Pasaremos a revisar algunos de ellos.

En 1976 Parfitt et al<sup>35</sup> demostraron que la inyección del metabolito del antidepresivo imipramina, desmetil-imipramina (DMI), provocaba un aumento de actividad N-acetil transferasa (NAT) en la glándula pineal en las ratas intactas, siendo menor en las ratas a las que se les había realizado una extirpación del ganglio cervical superior.

En 1977 Bade et al<sup>36</sup> demuestran que la inyección de pargilina (inhibidor de la monoaminooxidasa [IMAO]) aumenta la actividad NAT, y niveló los cambios circadianos en el contenido de serotonina, mientras que los niveles de noradrenalina no se modificaron.

En 1979 Moyer et al<sup>37</sup> estudian los efectos del tratamiento agudo y repetido con el DMI en la producción de AMP-c, y los resultados sugieren que, mientras una sola administración de DMI puede realzar respuestas adrenérgicas mediadas por la norepinefrina, la administración crónica de DMI conduce a disminuciones compensatorias de la densidad del receptor y de la sensibilidad adrenérgica. Estos mismos autores, en otro estudio publicado en 1981<sup>38</sup>, además de tratar con el DMI lo hacen con nialamida, llegando a la misma conclusión que en el experimento anterior.

En 1980 Wirz-Justice et al<sup>39</sup>, tratando ratas con varios antidepresivos, consiguen una elevación de la melatonina en la glándula pineal y en el plasma. Heydorn et al<sup>40</sup> comentan que son muchos los efectos farmacológicos de los antidepresivos tricíclicos, y teniendo claro que tienen efectos múltiples sobre las sinapsis aminérgicas, se duda sobre sus mecanismos de acción; plantean cuál es el beneficio neto de todos estos efectos en el resto del proceso de la transmisión, por lo que analizan los efectos de la administración sola y repetida del DMI. La glándula pineal de la rata proporciona una oportunidad de estudiar tal sensibilidad adrenérgica de la glándula pineal porque contiene una alta densidad de receptores  $\beta$ -adrenérgicos y un sistema catecolamínico que responde a la adenil ciclasa capaz de generar el AMP-c. Después de realizar el estudio en animal experimental, obtienen como resultado que las ratas tratadas con DMI tienen un incremento en la concentración de AMP-c en la glándula pineal mayor que los controles.

En 1982 King et al<sup>41,42</sup> demuestran que la pargilina aumenta la concentración de melatonina a nivel pineal; ese mismo año Heydorn et al<sup>43</sup> demuestran que la administración de DMI y de nialamida produce una disminución de la concentración de melatonina en la glándula pineal anteriormente elevada por el tratamiento con L-isoprote-renol o la oscuridad.

En 1983 Mendlewicz<sup>44</sup>, partiendo del hecho de que en pacientes depresivos existe una alteración de los niveles circadianos de melatonina, considera que podría ser importante medir la concentración de melatonina plasmática en los pacientes depresivos; se ha encontrado que las concentraciones de melatonina son muy variables en pacientes de-

presivos comparadas con controles de pacientes tratados con antidepresivos, pero no cree que la monitorización de concentraciones plasmáticas de melatonina en pacientes depresivos sea un camino apropiado para diferenciar entre el incremento de la neurotransmisión noradrenérgica beta adrenergica regulada a nivel pineal como efecto final del tratamiento con desipramina.

En 1984<sup>45</sup> Hsu comenta que la clomipramina, la imipramina y la pargilina inhiben la actividad pineal de aril-acilamidasa (AAA). Friedman et al<sup>46</sup>, después de tratar de forma aguda y crónica con dos antidepresivos (imipramina, iprindole), sacrificaban al animal experimental en distintas fases del ciclo circadiano y durante distintos periodos de tratamiento midieron las concentraciones de NAT, dihidroalprenolol (DHA) y N-acetil serotonina (NAS) y de melatonina, así como las concentraciones de fármacos y de sus metabolitos en suero, viendo que después de tres días de tratamiento con imipramina no hubo cambios en la concentración de DHA, pero hubo un aumento en la concentración de serotonina pineal y en la NAS y la melatonina. Después de tres semanas de tratamiento con imipramina se observó una disminución de la concentración pineal de DHA, y suprimió la activación oscuro-inducida de la NAT y las concentraciones de NAS y de melatonina, siendo el comportamiento del tratamiento con iprindole algo diferente. Szmigielski et al<sup>47</sup> trataron durante 21 días a ratas con imipramina y mianserina y vieron que producía una disminución de la sensibilidad de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos situados en el hipocampo, glándula pineal porque tuvieron que utilizar dosis más altas de isoprenalina para bloquear la actividad de dicho receptor.

En 1985 Oxenkrug et al<sup>48</sup> sugieren que el estímulo de la síntesis de la melatonina causado por los IMAO puede contribuir a su efecto antidepresivo. Mouren et al<sup>49</sup> prueban varios antidepresivos y todos elevan las concentraciones de melatonina plasmática y en la glándula pineal.

En 1986 Ask et al<sup>50</sup> trataron ratas con imipramina, zimeldine no tuvieron efecto sobre el contenido pineal de melatonina en las horas de máxima concentración. Friedman et al<sup>51</sup> midieron el efecto de la edad y de la imipramina sobre la serotonina cortical y los receptores  $\beta$ -adrenérgicos y la NAS pineal y la melatonina en las ratas, observando que la imipramina indujo una disminución de los indoles en los animales adultos y una reducción en NAS en los animales envejecidos. Murphy et al<sup>52</sup> refieren cómo los fármacos antidepresivos y algunos psicotropos afectan la síntesis y la excreción de melatonina por varios mecanismos, variando si el paciente es depresivo. Vaughan et al<sup>53</sup> observaron cómo la norepinefrina producía un aumento de melatonina en la pineal del animal experimental y la desipramina tenía un efecto sobre la concentración dependiendo del ciclo o ritmo luz-oscuridad. Moyer et al<sup>54</sup> intentaron describir los mecanismos moleculares implicados en la reducción en la sensibilidad noradrenérgica inducida por los antidepresivos, y los efectos de los antidepresivos en el sistema AMP-c dependiente de la actividad proteína cinasa de la glándula pineal, observando que el tratamiento con desipramina la altera y puede alterar el efecto a ese nivel de

otros antidepresivos como zimelidina (es un antidepresivo nuevo, estructuralmente sin relación con los antidepresivos tricíclicos), iprindole (es un antidepresivo tricíclico que tiene acciones y aplicaciones similares a la amitriptilina) o fluoxetina. Sack et al<sup>55</sup> comentan que la melatonina producida en la glándula pineal es afectada por fármacos con actividad adrenérgica, y los metabolitos de degradación de la melatonina son eliminados por la orina. En este estudio tratan a cuatro pacientes diagnosticados de depresión mayor (DSM-III) con DMI y observan cómo después de varias semanas de tratamiento existe un aumento de los metabolitos de melatonina en orina, sin influir en la concentración de forma estadísticamente significativa el tiempo de tratamiento.

En 1988 Oxenkrug et al<sup>56</sup> realizan un estudio con glándulas pineales cultivadas llegando a la conclusión de que los IMAO estimulan la síntesis de melatonina protegiendo la norepinefrina contra la degradación.

En 1989 Wakabayashi et al<sup>57</sup> sugieren que los fármacos psicotrópicos (diazepam, clorpromazina, haloperidol, imipramina, amitriptilina, etc.) utilizados extensamente en usos clínicos podrían causar cambios significativos en el contenido pineal de indolamina. Illnerova et al<sup>58</sup> vieron el efecto de la fluoxetina sobre la actividad NAT en ratas, donde se alteraba el ritmo circadiano. McIntyre et al<sup>59</sup> observaron que el efecto del antidepresivo bupropión en dosis aguda o crónica no tenía efecto relevante sobre la síntesis pineal de melatonina ni sobre las concentraciones de indolamina, concluyendo que el efecto del bupropión sobre los receptores  $\beta$ -adrenérgicos es discutido.

En 1990 Oxenkrug et al<sup>60</sup> encontraron que moclobemida, inhibidor selectivo y reversible de la MAO-A, *in vitro* produce un estímulo muy débil de la actividad NAT pineal de la rata, pero *in vivo* induce un aumento significativo de la NAS de la rata y del contenido pineal de melatonina, concluyendo que las razones de las discrepancias entre datos humanos y animales se discute. Arushanian et al<sup>61</sup> observaron un aumento de actividad del antidepresivo amitriptilina en ratas sometidas a comportamiento forzado después de extirpar el ganglio cervical superior. Yardley et al<sup>62</sup> examinaron el efecto sobre la capacidad de inhibir el receptor de imipramina en el cerebro de la rata de una serie de derivados, así como el receptor sináptico de norepinefrina y de serotonina, observando que algunos de ellos, entre los que se encontraba la venlafaxina, posiblemente facilitaban el inicio de acción más rápido del antidepresivo.

En 1991 Arushanian et al<sup>63</sup> observaron en ratas pinealectomizadas e intactas la acción de la imipramina sobre el ritmo circadiano.

En 1992 Palazidou et al<sup>64</sup> trataron 10 varones sanos con oxaprotilina (inhibidor selectivo del receptor de norepinefrina), determinaron durante varios días las concentraciones de melatonina en plasma, y observaron un aumento después de tres semanas de tratamiento, concluyendo que dicho aumento es debido a una mayor actividad noradrenérgica dentro de la glándula pineal. McNulty et al<sup>65</sup> probaron en esta investigación cómo la denervación y el bloqueo crónico del receptor de serotonina previamente

bloqueado por la fluoxetina no afecta a los niveles del ácido acético hidroxiindolacético, siendo, pues, una propiedad del pinealocito la desaminación de la serotonina pineal. Kennedy et al<sup>66</sup>, partiendo del supuesto de que la excreción de melatonina y su metabolito proporciona un índice de actividad noradrenérgica en la glándula pineal, siendo importante en los pacientes depresivos, y durante el tratamiento con desipramina, observaron un aumento de los niveles de melatonina después de una semana de tratamiento. Sin embargo, después de 6 semanas de tratamiento existía una normalización en los niveles, mientras que en los pacientes tratados con adinazolam, benzodiazepina con propiedades antidepresivas, no provocaba dichas alteraciones.

En 1993 Arushanian et al<sup>67</sup> vuelven a realizar estudios en ratas sobre el cambio de ritmo circadiano y el efecto de la imipramina sobre animales pinealectomizados.

En 1994 Requitina et al<sup>68</sup>, tratando con clorgilina a distintos tipos de ratas, estimularon la biosíntesis pineal de melatonina y eliminaron las diferencias en la producción de melatonina observadas entre los distintos grupos. Oxenkrug et al<sup>69</sup> refieren que los efectos crónicos sobre la glándula pineal en la biosíntesis de melatonina de los IMAO selectivos irreversibles (clorgilina) o reversibles (moclobemida) podían tener implicaciones clínicas. Reuss et al<sup>70</sup> demostraron que la clorgilina produce un aumento de melatonina en ratas masculinas adrenalectomizadas y en ratas simpatectomizadas recién nacidas. Oxenkrug et al<sup>71</sup> intentaron corroborar la hipótesis cronofarmacológica del efecto antidepresivo, para lo que utilizaron moclobemida inyectada en distintas fases del ciclo circadiano, y los resultados obtenidos sugieren que la sincronización de la administración del fármaco IMAO-A debe ser considerada en la práctica clínica. Monteleone et al<sup>72</sup> realizan un estudio en pacientes sanos para demostrar el efecto de la fluoxetina sobre la secreción de melatonina comparando con pacientes tratados con placebo, no encontrando variaciones estadísticamente significativas.

En 1996 Nathan et al<sup>73</sup> intentaron demostrar el efecto sobre la secreción nocturna de determinados fármacos, entre los que se encontraba el antidepresivo paroxetina, llegando a la conclusión de que ningún fármaco tenía un efecto estadísticamente significativo sobre la síntesis nocturna de melatonina, aunque refieren que ello puede ser debido a las limitaciones impuestas por los requisitos de las dosis.

En 1998 Pahlka et al<sup>74</sup>, basándose en trabajos recientes que demuestran el efecto limpiador de los antioxidantes de la melatonina, comparan el efecto antioxidante de la melatonina con el pinoline (6-metoxi-tetra-hidro-beta-carbolina) formado en el cuerpo de los mamíferos en condiciones fisiológicas a partir de la 5-hidroxitriptamina (5-HT) o como metabolito tricíclico de la melatonina, corroborando el efecto antioxidante de ambos. Debido a que el pinoline en algunos estudios ha demostrado ejercer un efecto antidepresivo y tener baja toxicidad, induce a realizar estudios más a fondo con pinoline para utilizarlo como antidepresivo potencial por su efecto antioxidante, concluyendo que estos resultados fomentan la importan-

cia de la glándula pineal en la protección antioxidante. Nathan et al<sup>75</sup> investigan el efecto de algunos agonistas de la serotonina, entre los que se encontraba la paroxetina, en las concentraciones de melatonina en la glándula pineal durante el día y la noche; todos aumentaron la concentración de melatonina durante la noche. Aunque durante el día la paroxetina aumentó la concentración, sin embargo no era estadísticamente significativo. Concluyen que los datos sugieren que las concentraciones sinápticas de serotonina se podrían utilizar para manipular la concentración de melatonina durante el día o la noche, sugiriendo la influencia del subtipo de receptor 5-HT<sub>A</sub> en mediar concentraciones nocturnas de melatonina quizás a través de un acoplador funcional  $\beta$ -1-adrenoceptor en la glándula pineal. Oxenkrug et al<sup>76</sup> observan en distintos tipos de ratas el efecto sobre los receptores MAO-A del estrés con la frío inmovilización y de la clorgilina, observando que la clorgilina indujo una elevación más alta de melatonina pineal y de NAS en ratas SHR que en ratas WKY. Franklin et al<sup>77</sup> refieren que, habiendo sido constatado por otros estudios que el antidepresivo venlafaxina inhibe el receptor de serotonina 5-HT y de noradrenalina pero tiene poca actividad sobre otros receptores del neurotransmisor, hay pocos estudios del efecto de la venlafaxina sobre la neurotransmisión de la monoamina *in vivo*; en el estudio examinan el efecto del tratamiento con venlafaxina en el contenido de melatonina en la glándula pineal de la rata porque la síntesis de melatonina es regulada por el efecto de la noradrenalina sobre los  $\beta$ -adrenorreceptores del pinealocito, viendo que los tratamientos agudos a dosis altas aumentan de forma creciente la melatonina y la noradrenalina pineal, pero el efecto es atenuado con los tratamientos subcrónicos. Concluyen que los datos son superponibles a los obtenidos *in vitro*, que sugieren que la venlafaxina aumenta la neurotransmisión de la noradrenalina en dosis altas y que el tratamiento repetido puede desensibilizar los  $\beta$ -adrenorreceptores del pinealocito.

En 1999 Oxenkrug<sup>78</sup> realiza un nuevo trabajo para ver el efecto de antidepresivo y antihipertensivo en la inhibición de los receptores MAO-A y el papel desempeñado por la NAS, la administración aguda de IMAO-A selectivos reversibles o irreversibles a dosis altas, o la realizada por la administración crónica de dosis bajas, y realizado por fármacos IMAO- $\beta$  no selectivos que suprimen también la actividad MAO-A que estimula la N-acetilación de la serotonina pineal en NAS, precursor inmediato de la melatonina. El aumento consiguiente de melatonina es más acentuado en las ratas de 21 días, y el efecto es tensión y sexo dependiente (mayor en ratas hipertensas y mayor en varón que en hembras).

En el año 2001 Miller et al<sup>79</sup> comentan que, ante la controversia respecto al papel de los sistemas noradrenérgicos en la determinación de la respuesta clínica a los antidepresivos, y partiendo de que la producción de melatonina por la glándula pineal puede servir como índice fisiológico de la función noradrenérgica, el objetivo de este estudio era examinar los efectos del tratamiento antidepresivo en la excreción urinaria de 24 horas del metabolito princi-

pal de la melatonina (6-sulfatoximelatonina) en los respondedores o no respondedores al tratamiento. El estudio se realizó en un grupo de 24 pacientes no internados que cumplían criterios de depresión mayor (DSM-III-R); recibieron tratamiento con fluvoxamina o imipramina durante 6 semanas mientras participaban en un ensayo clínico doble-ciego placebo controlado. La excreción de 6-sulfatoximelatonina fue determinada al comienzo y al final del tratamiento. Los cambios en la excreción de 6-sulfatoximelatonina distinguieron a respondedores de no respondedores, siendo mayor en los respondedores, y el grado de respuesta clínica fue correlacionado con el cambio en la excreción de 6-sulfatoximelatonina. Estos resultados sugieren que la función noradrenérgica realizada pueda desempeñar un papel importante en la determinación de la respuesta clínica al tratamiento antidepresivo.

En 2002 Chardenot et al<sup>80</sup> demuestran que determinados tratamientos, benzodiacepinas, neurolépticos como haloperidol, antidepresivos como fluoxetina, imipramina, iproniazida, tranilcipromida, terapia electroconvulsiva tienen acción sobre el receptor ARNm-PRAX-1 situado en una amplia gama de estructuras cerebrales, entre las que se encuentra la glándula pineal.

En 2004 Uz et al<sup>81</sup> intentan explicar el efecto ansiogénico paradójico inicial que ocurre en algunos pacientes tratados con fluoxetina. Partiendo del supuesto de que la respuesta del comportamiento de los fármacos psicoactivos pueda ser modificado por la glándula pineal, trataron distintas poblaciones de roedores con fluoxetina. Observaron que la fluoxetina era ineficaz en los ratones pinealectomizados, lo que apunta a la posibilidad de que el sistema pineal contribuya a la acción ansiogénica previamente observada de la fluoxetina en seres humanos.

## CONCLUSIONES

1) La glándula pineal y su producto principal, la melatonina, en contra de antiguas creencias, poseen múltiples funciones como son: a) regulación de la sincronización circadiana; b) interviene en la relación del sueño-vigilia; c) termorregulación corporal; d) acción sobre el sistema inmune, pubertad u osteogénesis; e) acción metabólica sobre carbohidratos y lípidos, y f) efecto protector digestivo.

2) La etiopatogenia de la depresión es compleja y son muchos los factores involucrados; la glándula pineal y la melatonina intervienen en los desórdenes psiquiátricos y en determinadas enfermedades degenerativas.

3) Son muchos los efectos y mecanismos de actuación de los antidepresivos sobre el SNC; existen trabajos de investigación que demuestran su acción sobre la glándula pineal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Testut L, Latarjet A. Cerebro. Conformación interior del cerebro, glándula pineal o epífisis. Anatomía Humana. Tomo II. Barcelona: Ediciones Salvat; 1977. p. 1035-8.
2. Ham AW. Sistema endocrino: glándula pineal. En: Ham AW, editor. Tratado de Histología Humana. 2ª ed. Madrid: Importécnica S.A. editores; 1977. p. 780-2.



3. Dvorkin MA, Cardinali DP. Best & Taylor Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. 13ª ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2003.
4. Perreau-Lenz S, Kalsbeek A, Van Der Vliet J, Pévet P, Buijs RM. In vivo evidence for a controlled offset of melatonin synthesis at dawn by the suprachiasmatic nucleus in the rat. *Neuroscience*. 2005;130:797-803.
5. Delagrangé P, Atkinson J, Boutin JA, Casteilla L, Lesieur D, Misslin R, et al. Therapeutic perspectives for melatonin agonists and antagonists. *J Neuroendocrinol*. 2003;15:442-8.
6. Barrenetxe J, Delagrangé P, Martínez JA. Physiological and metabolic functions of melatonin. *J Physiol Biochem*. 2004;60:61-72.
7. Boutin JA, Audinot V, Ferry G, Delagrangé P. Molecular tools to study melatonin pathways and actions. *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26:412-9.
8. Oxenkrug G. Antioxidant effects of N-acetylserotonin: possible mechanisms and clinical implications. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1053:334-47.
9. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev*. 2005;9:11-24.
10. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol*. 2004;25:177-95.
11. Smith KA, Schoen MW, Czeisler CA. Adaptation of human pineal melatonin suppression by recent photic history. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3610-4.
12. Skene DJ. Optimization of light and melatonin to phase-shift human circadian rhythms. *J Neuroendocrinol*. 2003;15:438-41.
13. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonina para la prevención y tratamiento de la desadaptación horaria ("jet lag") (Revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 (4). Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
14. Weinert D, Freyberg S, Touitou Y, Djeridane Y, Waterhouse JM. The phasing of circadian rhythms in mice kept under normal or short photoperiods. *Physiol Behav*. 2005;13;84:791-8.
15. Majewski P, Adamska I, Pawlak J, Baranska A, Skwarlo-Sonta K. Seasonality of pineal gland activity and immune functions in chickens. *J Pineal Res*. 2005;39:66-72.
16. Yellon SM, Kim K, Hadley AR, Tran LT. Time course and role of the pineal gland in photoperiod control of innate immune cell functions in male Siberian hamsters. *J Neuroimmunol*. 2005;161:137-44.
17. Abrial C, Kwiatkowski F, Chevrier R, Gachon F, Cure H, Chollet P. Therapeutic potential of melatonin in cancer treatment. *Fr Pathol Biol*. 2005;53:265-8.
18. Turgut M, Kaplan S, Turgut AT, Aslan H, Guvenc T, Cullu E, et al. Morphological, stereological and radiological changes in pinealectomized chicken cervical vertebrae. *J Pineal Res*. 2005;39:392-9.
19. Cardinali DP, García AP, Cano P, Esquifino AI. Melatonin role in experimental arthritis. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2004;4:1-10.
20. Nishida S. Metabolic effects of melatonin on oxidative stress and diabetes mellitus. *Endocrine*. 2005;27:131-6.
21. Reiter RJ, Tan DX, Mayo JC, Sainz RM, Leon J, Bandyopadhyay D. Neurally-mediated and neurally-independent beneficial actions of melatonin in the gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol*. 2003; 54 Suppl 4:113-25.
22. Benítez-King G. Melatonin as a cytoskeletal modulator: implications for cell physiology and disease. *J Pineal Res*. 2006;40:1-9.
23. Lewis AJ, Kerenyi NA, Feuer G. Neuropharmacology of pineal secretions. *Drug Metabol Drug Interact*. 1990;8:247-312.
24. INEBASE. Encuesta Nacional de Salud 2003.
25. Consejería de Sanidad y Consumo de la Junta de Extremadura. Dirección General de Planificación, Ordenación y Coordinación Sanitarias. Plan de Salud de Extremadura 2005-2008. Junta de Extremadura. 1ª ed. Mérida, Badajoz: Indugrafic. Artes Gráficas SL; 2005.
26. First MB, Frances A, Pincus HA. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: ediciones Masson SA; 2005.
27. Sociedad Española de Medicina de Familia EDIDE. Depresión. Guías de actuación clínica de la sociedad española de medicina de familia EDIDE. Barcelona: Casanova; 2001.
28. Organización Mundial de la Salud. CIE 10. Décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades. Trastornos Mentales y del Comportamiento. Pautas diagnósticas y de actuación en atención primaria. Madrid: Mediar; 1996.
29. Bobes García J, Bousoño García M, García-Portilla MP, Sáiz Martínez PA. Trastornos de ansiedad y trastornos depresivos en atención primaria. Barcelona: Ediciones Masson, SA; 2001.
30. Romero Hidalgo AI. Actualizaciones sobre la depresión. *Jano*. 2005; 1583:26-30.
31. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología Humana*. 3ª ed. Barcelona: Masson; 2001.
32. Ostenfeld I. Abstinence from night sleep as a treatment for endogenous depressions. The earliest observations in a Danish mental hospital (1954) and an analysis of the causal mechanism. *Dan Med Bull*. 1986;33:45-9.
33. Tuunainen A, Kripke DF, Endo T. Fototerapia para la depresión no estacional (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus* 2005; Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de the Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Son, Ltd).
34. Rovescalli AC, Brunello N, Riva M, Galimberti R, Racagni G. Effect of different photoperiod exposure on [3H]imipramine binding and serotonin uptake in the rat brain. *J Neurochem*. 1989;52:507-14.
35. Parfitt AG, Klein DC. Sympathetic nerve endings in the pineal gland protect against acute stress-induced increase in N-acetyltransferase (EC 2.3.1.5.) activity. *Endocrinology*. 1976;99:840-51.
36. Bade P, Rommelspacher H, Strauss S. N-acetyltransferase activity in pineal gland of rats treated with pargyline. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1977;297:143-7.
37. Moyer JA, Greenberg LH, Frazer A, Brunswick DJ, Mendels J, Weiss B. Opposite effects of acute and repeated administration of desmethylimipramine on adrenergic responsiveness in rat pineal gland. *Life Sci*. 1979;24:2237-44.
38. Moyer JA, Greenberg LH, Marston A, Weiss B. Subsensitivity of the beta-adrenergic receptor-linked adenylate cyclase system of rat pineal gland following repeated treatment with desmethylimipramine and nialamide. *Mol Pharmacol*. 1981;19:187-93.
39. Wirz-Justice A, Arendt J, Marston A. Antidepressant drugs elevate rat pineal and plasma melatonin. *Experientia*. 1980;36:442-4.
40. Heydorn W, Frazer A, Mendels J. Do tricyclic antidepressants enhance adrenergic transmission? An update. *Am J Psychiatry*. 1980; 137:113-4.
41. King TS, Steger RW, Richardson BA, Reiter RJ. Interaction between pargyline, a monoamine oxidase inhibitor, and beta-adrenergic receptors in the rat pineal gland. *Prog Clin Biol Res*. 1982;92:95-105.
42. King TS, Richardson BA, Reiter RJ. Regulation of rat pineal melatonin synthesis: effect of monoamine oxidase inhibition. *Mol Cell Endocrinol*. 1982;25:327-38.
43. Heydorn WE, Brunswick DJ, Frazer A. Effect of treatment of rats with antidepressants on melatonin concentrations in the pineal gland and serum. *J Pharmacol Exp Ther*. 1982;222:534-43.
44. Mendlewicz J. Pineal beta-adrenoreceptor down-regulation by desipramine in depression. *Lancet*. 1983;2:283.
45. Hsu LL. Pineal aryl acylamidase: effects of melatonin, serotonin-related compounds, beta-carbolines, RO4-4602 and antidepressants. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1984;43:223-34.
46. Friedman E, Yocca FD, Cooper TB. Antidepressant drugs with varying pharmacological profiles alter rat pineal beta adrenergic-mediated function. *J Pharmacol Exp Ther*. 1984;228:545-50.
47. Szmigielski A, Zawilska J, Kondracki K. Isoprenaline-induced changes in type I inhibitor activity as an index of beta-adrenergic receptor subsensitivity. *Pol J Pharmacol Pharm*. 1984;36:281-91.
48. Oxenkrug GF, McCauley R, McIntyre IM, Filipowicz C. Selective inhibition of MAO-A but not MAO-β activity increases rat pineal melatonin. *J Neural Transm*. 1985;61:265-70.
49. Mouren P, Claustrat B, Brun J, Renaud B, Mathieu P. [Effect of acute administration of antidepressive agents at 2 P.M. on plasma and pineal levels of melatonin in the rat]. *Encephale*. 1985;11:29-30.
50. Ask AL, Fowler CJ, Hall H, Kelder D, Ross SB, Saaf J. Cortical beta- and alpha 2- adrenoceptor binding, hypothalamic noradrenaline and pineal melatonin concentrations measured at different times of the day after repeated treatment of rats with imipramine, zimeldine, alaproclate and amiflamine. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1986;58:16-24.
51. Friedman E, 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. *Eur J Pharmacol*. 1986;123:351-6.

52. Murphy DL, Garrick NA, Tamarkin L, Taylor PL, Markey SP. Effects of antidepressants and other psychotropic drugs on melatonin release and pineal gland function. *J Neural Transm Suppl.* 1986;21:291-309.
53. Vaughan GM, Lasko J, Coggins SH, Pruitt BA Jr, Mason AD Jr. Rhythmic melatonin response of the Syrian hamster pineal gland to norepinephrine in vitro and in vivo. *J Pineal Res.* 1986;3:235-49.
54. Moyer JA, Sigg EB, Silver PJ. Antidepressants and protein kinases: desipramine treatment affects pineal gland cAMP-dependent protein kinase activity. *Eur J Pharmacol.* 1986;121:57-64.
55. Sack RL, Lewy AJ. Desmethylimipramine treatment increases melatonin production in humans. *Biol Psychiatry.* 1986;21:406-10.
56. Oxenkrug G, McIntyre I, McCauley R, Yuwiler A. Effect of selective monoamine oxidase inhibitors on rat pineal melatonin synthesis in vitro. *J Pineal Res.* 1988;5:99-109.
57. Wakabayashi H, Shimada K, Aizawa Y, Satoh T. Effect of psychotropic drugs on the contents of melatonin, serotonin and N-acetylserotonin in rat pineal gland. *Jpn J Pharmacol.* 1989;49:225-34.
58. Illnerová H, Trentini GP, Maslova L. Melatonin accelerates reentrainment of the circadian rhythm of its own production after an 8-h advance of the light-dark cycle. *J Comp Physiol [A].* 1989;166:97-102.
59. McIntyre IM, Oxenkrug GF. Lack of effect of the antidepressant compound bupropion on pineal indoleamines. *Pharmacopsychiatry.* 1989;22:263-5.
60. Oxenkrug GF, Requintina PJ, Yuwiler A. Does moclobemide stimulate melatonin synthesis as the other selective MAO-A inhibitors do? *J Neural Transm Suppl.* 1990;32:171-5.
61. Arushanian EB, Botvov Orkhii P. [The effect of the removal of the superior cervical ganglia on the temporal dynamics of swimming and its sensitivity to an antidepressant in rats]. *Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova.* 1990;76:720-5.
62. Yardley JP, Husbands GE, Stack G, Butch J, Bicksler J, Moyer JA, et al. 2-Phenyl-2-(1-hydroxycycloalkyl) ethylamine derivatives: synthesis and antidepressant activity. *J Med Chem.* 1990;33:2899-905.
63. Arushanian EB, Baturin VA, Arushanian AE. [Normalizing effects of antidepressive imipramine on reorganization of circadian motility in light period shift in pinealectomized rats]. *Biull Eksp Biol Med.* 1991;112:595-7.
64. Palazidou E, Skene D, Arendt J, Everitt B, Checkley SA. The acute and chronic effects of (+) and (-) oxaprotiline upon melatonin secretion in normal subjects. *Psychol Med.* 1992;22:61-7.
65. McNulty JA, Colin V. Sympathetic denervation and chronic serotonin uptake blockade by fluoxetine do not affect pineal gland 5-hydroxyindole acetic acid: evidence that oxidative deamination of pineal serotonin is a property of the pinealocyte. *J Neural Transm Gen Sect.* 1992;89:93-101.
66. Kennedy SH, Brown GM. Effect of chronic antidepressant treatment with adinazolam and desipramine on melatonin output. *Psychiatry Res.* 1992;43:177-85.
67. Arushanian EB, Baturin VA, Popov AV. [The reciprocal relationships between the epiphysis and the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus during the restructuring of the circadian mobility in rats under an altered light regimen]. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova.* 1993;43:69-75.
68. Requintina PJ, Driscoll P, Oxenkrug GF. Clorgyline effect on pineal melatonin biosynthesis in Roman high- and low-avoidance rats. *J Neural Transm Suppl.* 1994;41:145-8.
69. Oxenkrug GF, Requintina PJ, McIntyre IM, White K. Chronic effect of the irreversible and reversible selective MAO-A inhibitors on rat pineal melatonin biosynthesis. *J Neural Transm Suppl.* 1994;41:381-4.
70. Reuss S, Requintina PJ, Riemann R, Oxenkrug GF. Clorgyline effect on pineal melatonin biosynthesis in adrenalectomized rats pretreated with 6-hydroxydopamine. *J Neural Transm Suppl.* 1994;41:135-9.
71. Oxenkrug GF, Requintina PJ, White K, Yuwiler A. Chronopharmacological study of moclobemide effect on the rat pineal melatonin biosynthesis. *J Neural Transm Suppl.* 1994;41:335-7.
72. Monteleone P, Orazzo C, Natale M, Maj M. Lack of effect of short-term fluoxetine administration on nighttime plasma melatonin levels in healthy subjects. *Biol Psychiatry.* 1994;35:139-42.
73. Nathan PJ, Norman TR, Burrows GD. Nocturnal plasma melatonin concentrations in healthy volunteers: effect of single doses of d-fenfluramine, paroxetine, and ipsapirone. *J Pineal Res.* 1996;21:55-8.
74. Pahkla R, Zilmer M, Kullisaar T, Rago L. Comparison of the antioxidant activity of melatonin and pinoline in vitro. *J Pineal Res.* 1998;24:96-101.
75. Nathan PJ, Burrows GD, Norman TR. Evidence for 5-HT1A receptor control of pineal melatonin concentrations in the rat. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1998;8:183-6.
76. Oxenkrug GF, Requintina PJ. The effect of MAO-A inhibition and cold-immobilization stress on N-acetylserotonin and melatonin in SHR and WKY rats. *J Neural Transm Suppl.* 1998;52:333-6.
77. Franklin M, Clement EM, Campling G, Cowen PJ. Effect of venlafaxine on pineal melatonin and noradrenaline in the male rat. *J Psychopharmacol.* 1998;12:371-4.
78. Oxenkrug GF. Antidepressive and antihypertensive effects of MAO-A inhibition: role of N-acetylserotonin. A review. *Neurobiology (Bp).* 1999;7:213-24.
79. Miller HL, Ekstrom RD, Mason GA, Lydiard RB, Golden RN. Noradrenergic function and clinical outcome in antidepressant pharmacotherapy. *Neuropsychopharmacology.* 2001;24:617-23.
80. Chardenot P, Roubert C, Galiegue S, Casellas P, Le Fur G, Soubrie P, et al. Expression profile and up-regulation of PRAX-1 mRNA by antidepressant treatment in the rat brain. *Mol Pharmacol.* 2002;62:1314-20.
81. Uz T, Dimitrijevic N, Akhisaroglu M, Imbesi M, Kurtuncu M, Manev H. The pineal gland and anxiogenic-like action of fluoxetine in mice. *Neuroreport.* 2004;15:691-4.