

### FARMACOLOGÍA DE LA MELATONINA

M. Valsecia - L. Malgor

La Melatonina o N-acetyl-5-metoxi-triptamina es una hormona endógena producida por la glándula pineal, que es sintetizada y secreta solamente de noche. Esta hormona regula cambios estacionales en varios aspectos de la fisiología de especies fotoperiódicas como la oveja, y actúa sobre receptores específicos en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. Existe gran interés en la actualidad sobre la potencialidad de esta hormona de ser utilizada en trastornos del ritmo circadiano como en el síndrome del jet lag (vuelos prolongados), cambios de horario de trabajo (noche/día) y en trastornos del sueño en ancianos.

En algunos ensayos clínicos ha sido utilizada para trastornos del sueño y el tratamiento del cáncer.

La Melatonina por vía oral ha sido utilizada en trastornos producidos por vuelos prolongados (jet lag), para trastornos del sueño en ciegos, en síndrome de sueño de fase retardada, en el insomnio crónico, en ancianos con insomnio. También se han ensayado en combinación con interleukina -2 recombinante para el tratamiento de tumores sólidos. La melatonina también se puede administrar por vía intramuscular o intravenosa.

**FARMACOCINÉTICA:** La melatonina se absorbe rápidamente luego de la administración oral, alcanza niveles picos a los 30 minutos - 2 horas; aunque el metabolismo de primer paso es significativo, existe una gran variabilidad interindividual con respecto a los niveles plasmáticos alcanzados. Con las tabletas de melatonina de liberación sostenida (2 mg), los niveles plasmáticos máximos se observan más tardíamente (luego de 4 horas) y son menores que con las fórmulas convencionales.

La vida media de eliminación después de una dosis oral es de 30 a 50 minutos, después de una dosis i.v. en bolo oscila entre 1.4 a 3 minutos. Con una infusión constante (4 mcg/h), la vida media de distribución es de 3 minutos. El volumen de distribución es de 35 L después de administración i.v.

La melatonina se metaboliza en el hígado a 6-hydroxymelatonina y N-acetil serotonina, estos metabolitos son excretados como glucuronido y sulfato conjugados.

La mayor parte de una administración exógena de melatonina se excreta por orina como 6-hydroximelatonina sulfato (85%). Otros metabolitos urinarios son los de 6-hydroximelatonina y N-acetil serotonina sulfato (Young et al, 1985; Garfinkel et al, 1995). Pequeñas cantidades de se excretan sin cambios (1%), aunque la excreción de la droga madre puede aumentar cuando se administran grandes cantidades (Waldhauser et al, 1984; Cavallo, 1993). El patrón de excreción es similar al de la hormona endógena (Cavallo, 1993).

**MECANISMO DE ACCIÓN:** La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es una neurohormona producida por los pinealocitos de la glándula pineal, durante las horas de oscuridad (noche) del ciclo día-noche. Los niveles séricos son muy bajos durante la mayor parte del día y por ello ha sido llamada *hormona de la oscuridad*. Esta hormona está involucrada en la inducción del sueño, y puede poseer un rol en la sincronización interna del ritmo circadiano de los mamíferos y servir como un marcador del *reloj biológico*. (Dollins et al, 1994; Tzischinsky & Lavie, 1994; Garfinkel et al, 1995; Cavallo, 1993; Haimov & Lavie, 1995; Jan et al, 1994; Short, 1993).

En general, la glándula pineal (proyectada desde el diencefalo hasta el tercer ventrículo) es un traductor neuroendócrino, relacionado con la secreción de melatonina. La hormona sirve como un mensajero al sistema endócrino con respecto a las condiciones ambientales (especialmente en el fotoperíodo, es decir las fases de luz y oscuridad; que son percibidas por el ojo, procesadas en el cerebro y enviadas a la glándula pineal que se activa en la oscuridad). Las probables funciones de la melatonina endógena en este aspecto incluyen, la regulación de los ciclos de sueño, de ritmos hormonales, y de la temperatura corporal (Dollins et al, 1993; Deacon et al, 1994; Cavallo, 1993). También podría tener un rol

en la maduración y función del eje hipotalámico-pituitario-gonadal y determinar el comienzo de la pubertad (Cavallo, 1993).

La producción de melatonina es regulada por receptores postsinápticos que se originan en el ganglio superior cervical, el cual inerva la glándula pineal. El núcleo supraquiasmático del hipotálamo (considerado el sitio anatómico del reloj biológico, activado por el ciclo luz-oscuridad) recibe estímulos desde la retina (tracto retinohipotalámico), y durante las horas de oscuridad el núcleo supraquiasmático lleva un estímulo al ganglio cervical superior y glándula pineal produciendo secreción de melatonina (Cavallo, 1993; Haimov & Lavie, 1995). La actividad estimuladora es suprimida por la luz especialmente la luz brillante (Cavallo, 1993; Thalén et al, 1995; Strassman et al, 1987). La síntesis de melatonina por los pinealocitos depende de estimulación noradrenérgica (Cavallo, 1993). La producción endógena normal es de 28 a 30 mcg/día (Short, 1993; Lane & Moss, 1985). La producción de la hormona se ve reducida en pacientes cirróticos (12 mcg/día) (Lane & Moss, 1985) y en pacientes geriátricos (Garfinkel et al, 1995).

Una anulación continua de la producción de la secreción de melatonina se ha realizado en pacientes normales privados de sueño y expuestos a luz brillante constante durante la noche, constituyendo una "*pinealectomía funcional*" (Strassman et al, 1987).

La melatonina y su metabolito cerebral N-acetil-5 metoxikynureamina tienen afinidad por el receptor central de benzodiazepinas presente en el complejo receptor GABA<sub>A</sub>.

Como vimos, la hormona melatonina es capaz de inducir hipnosis en humanos, este efecto hipnótico puede separarse de las acciones sobre el ritmo circadiano, ya que estos efectos son producidos sobre receptores específicos de alta afinidad.

#### **Receptores de melatonina :**

Recientes progresos han demostrado a través de la clonación la presencia de una familia de receptores para la melatonina acoplados a la proteína G. Los receptores de melatonina han sido identificados en el área preóptica, corteza cerebral y tálamo, de algunos mamíferos, los cuales pueden mediar los efectos hipnóticos de la hormona. Los receptores cerebrales de melatonina poseen una

distribución especie específica. En la mayoría de los mamíferos los receptores de alta afinidad se encuentran en el núcleo supraquiasmático, es decir el reloj biológico, estos receptores probablemente regulan el ritmo circadiano de sueño-vigilia de la melatonina. Los receptores en la capa flexiforme interna de la retina podrían mediar los efectos de la melatonina sobre la retina.

Existen receptores de melatonina en sitios no neuronales como en la pars tuberalis de la hipófisis, que es un sitio involucrado en la regulación fotoperiódica de la liberación de prolactina. Los receptores en arterias caudales y cerebrales estarían involucrados en la regulación cardiovascular y de la temperatura.

Los receptores de melatonina pueden clasificarse en ML<sub>1</sub> y ML<sub>2</sub>. Los receptores ML<sub>1</sub> son de alta afinidad y están acoplados a proteína G, los ML<sub>2</sub> son de baja afinidad y no poseen distribución cerebral específica.

Los receptores ML<sub>1</sub> pueden dividirse en los mamíferos en dos subtipos: Mel<sub>1a</sub> y Mel<sub>1b</sub> ambos subtipos en interacción con la proteína Gi, inhiben la adenilciclasa y la producción de AMPc. Parecería que el receptor Mel<sub>1a</sub> al ser activado por la melatonina ejercería las acciones reproductivas y el ritmo circadiano en mamíferos.

El receptor Mel<sub>1b</sub> al ser activado mediaría las acciones de la melatonina en la retina.

Se ha clonado un tercer subtipo de receptor el Mel<sub>1c</sub> pero parecería que no existe en humanos.

**EFFECTOS ADVERSOS:** La melatonina puede producir: Mareos, fatiga, cefalea, confusión, disminución de la temperatura corporal y disforia en pacientes depresivos.

Se han observado las siguientes reacciones adversas:

\**Cardiovasculares:* Se ha comunicado la producción de taquicardia por melatonina, (Claustrat et al, 1992); aunque la relación causa-efecto es dudosa.

\**SNC:* - Sedación, Modorra y Fatiga son efectos frecuentes (Dollins et al, 1994; Dollins et al, 1993; Petrie et al, 1993; Tzischinsky & Lavie, 1994; Cavallo, 1993; Claustrat et al,

1992; Lissoni et al, 1991; Petrie et al, 1989; Nordlund & Lerner, 1977).

En un estudio controlado fue descripta la aparición de somnolencia y modorra en uno de cada 18 agentes, de una tripulación de vuelos internacionales, que recibieron melatonina en dosis de 5 mg diarios (después de la llegada ) para evitar el jet lag (Petrie et al, 1993).

*\*Cefalea y confusión* puede ocurrir ocasionalmente (Claustrat et al, 1992; Petrie et al, 1993; Dollins et al, 1993; Dahlitz et al, 1991). En pacientes con depresión mayor, la melatonina ha producido disforia y pérdida del sueño (Carman et al, 1976).

*\*Piel:* se ha reportado prurito en uno de cada 12 pacientes geriátricos con insomnio (Garfinkel et al, 1995). La imputabilidad a la droga es dudosa.

*\*Otros efectos adversos:* Se ha observado reducción de la temperatura corporal (Dollins et al, 1993; Deacon et al, 1994), y se considera parte de la capacidad de la hormona de facilitar la fase de cambio en el ritmo circadiano (Deacon et al, 1994).

Se han comunicado numerosos efectos adversos durante la terapia combinada de melatonina/interleukin-2 en el tratamiento del cáncer, incluyendo fiebre, vómitos y rash; aunque los efectos puede ser atribuidos a la interleukina 2 (Lissoni et al, 1992; Lissoni et al, 1995; Lissoni et al, 1994).

**Interacciones con los alimentos:** Cuando se administra inmediatamente después de las comidas se han observado altos niveles plasmáticos de melatonina (4500 a 6500 pg/mL) comparada con la administración en ayunas (aproximadamente 3000 pg/mL) (Aldhous et al, 1985). Aunque existe mínima relevancia clínica debido a la alta variabilidad interpacientes. (Aldhous et al, 1985).

**Parámetros de laboratorio:** El estudio de niveles plasmáticos de melatonina puede ser de utilidad en algunos pacientes, aunque existe gran variabilidad (0 a 250 pg/mL; promedio, 90 pg/mL).

Niveles plasmáticos de melatonina por encima de lo normal no se han establecido. La concentración urinaria de 6-hydroxymelatonina sulfato se ha utilizado como marcador indirecto de los niveles plasmáticos de

de melatonina (su excreción es relativamente constante (jóvenes o pacientes geriátricos, 4 a 5 mcg/h). Los niveles urinarios son reducidos en pacientes geriátricos con insomnio crónico (Garfinkel et al, 1995).

**Examen físico:** 1. La mejoría del sueño en el insomnio (por ejemplo disminución de la latencia del sueño, sueño prolongado o de larga duración, mejoría en la calidad del sueño)  
2. Alivio de síntomas en el jet lag (ej. corrección de los trastornos del sueño, reducción del cansancio diurno)

**Efectos tóxicos:** Signos de excesiva sedación o fatiga, indican que se debe reducir la dosis.

**USOS TERAPÉUTICOS POTENCIALES:** La melatonina está involucrada en la producción del sueño y podría tener un rol en la regulación del ritmo circadiano. La hormona también puede producir efectos inmunoestimuladores y citostáticos. La melatonina ha sido utilizada en el síndrome del jet retrasado (jet lag), en trastornos del sueño (ej, insomnio crónico, síndrome de fase de sueño retrasada, irregularidades del sueño en pacientes ciegos, en tumores sólidos con y sin administración conjunta de interleukina -2, en la trombocitopenia relacionada con cáncer , y en la contracepción.

Los datos clínicos son aún insuficientes para utilizar la melatonina en alguna de estas indicaciones potenciales. Para todos los usos virtuales descriptos se necesitan ensayos clínicos que comparen melatonina con placebo u otros agentes, que permitan confirmar la eficacia y el lugar en la terapéutica de este agente.

**CANCER:** La melatonina en dosis de 20 mg por vía i.m. por 2 meses, seguida por 10 mg/d por vía oral hasi utilizada para el tratamiento de tumores sólidos (en cáncer de pulmón a células no pequeñas y en carcinoma colorectal) (Lissoni et al, 1991). Una dosis de 20 mg/d (a las 10 de la noche) se administró para prolongar la sobrevida a pacientes con metastasis cerebrales debidas a tumores sólidos (Lissoni et al, 1994a).

La melatonina oral combinada con bajas dosis de interleukina-2 subcutánea se utilizó en numerosos tipos de tumores (ej, carcinoma colorectal, carcinoma gástrico, carcinoma

hepático, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama, tumores endocrinos locales no resecables o metastásicos). La dosis baja de interleukina-2 recombinante fue de 3 millones de U/día (inyectada a la noche) por 6 días por semana, durante 4 semanas consecutivas (un ciclo). La melatonina oral fue administrada una vez al día en dosis de 40 a 50 mg a la noche, iniciada 7 días previos a la interleukina-2 (fase de inducción) y continuada a través del ciclo. Un segundo ciclo se administra a pacientes estabilizados que responden al tratamiento después de un período de 3 semanas; luego se siguió con una fase de mantenimiento (terapia combinada por una de cada 4 semanas) (Lissoni et al, 1995; Lissoni et al, 1993a; Lissoni et al, 1994; Barni et al, 1995). El régimen interleukina-2/melatonina en estas mismas dosis (40 mg/d de melatonina) se ha utilizado para la trombocitopenia relacionada con el cáncer.

**NORMALIZACIÓN DE NIVELES NOCTURNOS:** Una infusión i.v. continua de día (a las 11 a.m.) de melatonina en dosis de 4 microgr/hora por 5 hs produjo niveles plasmáticos de 72 pg/mL que simulan la secreción normal de la hormona en la noche (Mallo et al, 1990). Aunque los valores de la *terapia de reemplazo* en pacientes con secreción subnormal de melatonina, no se han establecido aún.

**PACIENTES CIEGOS CON TRASTORNOS DEL SUEÑO:** La Melatonina en dosis de 5 mg por vía oral usada al acostarse es útil para el tratamiento de pacientes ciegos con ciclos de sueño vigilia desincronizados (Arendt et al, 1988).

**INSOMNIO CRÓNICO:** una dosis oral de 75 mg se ha utilizado para el tratamiento del insomnio crónico (MacFarlane et al, 1991). Aunque se necesitan estudios controlados con una variedad de dosis y rangos.

**SINDROME DE FASE DE SUEÑO RETARDADA:** En pacientes con fase de sueño retardada la melatonina oral se administró en dosis de 5 mg/día a las 10 pm (5 horas antes del comienzo del tiempo de sueño medio) (Dahlitz et al, 1991).

**JET LAG:** Para el alivio del síndrome del jet en pasajeros normales (vuelos hacia el este u oeste) la dosis usual de melatonina ha sido de 5 mg/día por 3 días antes de partir (entre

las 10 am y las 6 pm hora local), luego 5 mg por 4 días más (generalmente entre las 10 pm y la medianoche hora local) (Arendt et al, 1986; Petrie et al, 1989). Todavía se necesitan estudios para definir las dosis óptimas, el tiempo y duración del tratamiento.

Para la tripulación internacional (que retornan a Auckland desde Los Angeles después de 9 días de vuelo), se han administrado 5 mg/d por 5 días después del regreso y fueron efectivos en disminuir el jet lag. Fue más efectivo que administrar 5 mg/ por 2 días antes de partir seguidos por la misma dosis una vez iniciado el vuelo y seguidos por 5 días después de la llegada (Petrie et al, 1993).

**NORMALIZACIÓN DE LOS NIVELES NOCTURNOS:** Dosis orales de 0.1 and 0.3 mg de melatonina durante la mañana, produjeron picos plasmáticos que estuvieron dentro de los niveles nocturnos normales de sujetos no tratados (80 a 100 pg/ml), aunque la variación interindividual fue considerable (Dollins et al, 1994) (Mallo et al, 1990). El valor de la "terapia de reemplazo" todavía no se ha establecido.

Se está estudiando el probable rol de la melatonina en el sueño fisiológico, para promover un sueño normal en pacientes con insomnio. Los niveles plasmáticos de melatonina en pacientes jóvenes adultos son de 10 a 100 picogramos/ml al anoecer, previos al comienzo del sueño, y permanecen elevados hasta una a dos horas antes del despertar. La administración de dosis bajas de melatonina (0.3 mg) que llevarían a niveles plasmáticos normales de melatonina al anoecer disminuiría la latencia del sueño y ayudaría a promover un sueño sostenido, estas dosis no producirían hipotermia.

**DOSIS EN LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA:** El aclaramiento de la melatonina se reduce significativamente y se prolonga la vida media en pacientes cirróticos. También está disminuida la producción endógena en estos pacientes, posiblemente relacionado con un feedback negativo de los niveles plasmáticos de la biosíntesis pineal, la acumulación de productos tóxicos en el hígado, o los efectos inhibitorios del etanol sobre la biosíntesis de melatonina por la pineal. (Lane & Moss, 1985).

**PACIENTES GERIÁTRICOS:** Una dosis oral de 1 a 2 mg, de melatonina de liberación

sostenida, 2 horas antes de acostarse por 2 meses, ha mejorado el sueño en pacientes geriátricos con insomnio (edad promedio 75 años) (Garfinkel et al, 1995; Haimov & Lavie, 1995). La melatonina regular, de liberación inmediata en dosis de 2 mg a la noche ha producido beneficios en ancianos, pero fue menos efectiva que la de liberación sostenida para mantener el sueño (Haimov & Lavie, 1995).

Los niveles séricos de melatonina se reducen con la edad avanzada debido a trastornos de la secreción de la glándula pineal, y son significativamente más bajos en ancianos insomnes (Haimov & Lavie, 1995; Garfinkel et al, 1995). Se ha sugerido la utilización de "terapia de reemplazo" en ancianos, para la iniciación y mantenimiento del sueño (Haimov & Lavie, 1995; Garfinkel et al, 1995).

**EN PEDIATRÍA:** Para el tratamiento de niños con severos trastornos del sueño, con discapacidad neurológica, incluyendo dificultades visuales o ceguera (de 3 a 14 años de edad), se han administrado dosis orales de 0.5 a 10 mg al acostarse (Jan et al, 1994). Se administró una dosis de 2.5 mg/ oral al acostarse a un infante de 6 meses con trastorno congénito del sueño (Jan et al, 1994).

**PRECAUCIONES:** En trastornos hepáticos hay un clearance reducido de melatonina. En pacientes con una historia de enfermedad cerebrovascular u otro trastorno neurológico puede ocurrir sedación y confusión cuando se administra melatonina.

En pacientes depresivos puede ocurrir exacerbación. Los beta-bloqueantes pueden inhibir la producción de melatonina por unirse y bloquear a los receptores beta de la glándula pineal (Garfinkel et al, 1995).

#### **PROBABLE LUGAR DE LA MELATONINA EN LA TERAPÉUTICA**

La melatonina ha demostrado eficacia variable en el síndrome del jet lag y en trastornos del sueño, también ha sido estudiada como inmunoestimulante en pacientes con tumores sólidos y como contraceptivo oral.

Hasta el presente sin embargo los datos son limitados y/o incompletos como para que sea utilizada en alguna de las indicaciones mencionadas. Para una de estas indicaciones, el síndrome del jet lag los beneficios conseguidos con melatonina pueden ser simplemente un efecto placebo; por lo que son necesarios largos estudios controlados para detectar

beneficios significativos con la utilización de esta hormona. No existen evidencias que la melatonina pueda prevenir el cáncer.

Los laboratorios clínicos de sueño sugieren que las mejorías vistas con la melatonina en algunas condiciones pueden ser atribuidas a sus efectos hipnóticos que son similares a las benzodiazepinas. Estudios adicionales para optimizar su utilización y, comparaciones con las benzodiazepinas son necesarias para indicaciones en trastornos de sueño.

**Efectos exógenos agudos:** Una dosis oral aguda de día de melatonina (0.1 a 80 mg) produjo efectos sedativos, fatiga, incremento de la propensión al sueño, performance disminuida, confusión, y reducción de la temperatura corporal en sujetos sanos. Una tendencia a cambios de comportamiento dosis-dependiente se observó con dosis bajas (0.1 a 10 mg) aunque fue menos clara con dosis altas (Dollins et al, 1993; Dollins et al, 1994). En otro estudio, dosis diurnas y nocturnas de 5 mg de melatonina (12 del mediodía, 5 pm, 7 pm, and 9 pm) también se asociaron con reducción de la temperatura corporal, así como también un incremento tiempo dependiente en el sueño, propensión al sueño coincidiendo con el electroencefalograma. El tiempo de latencia de los efectos máximos varía linealmente desde 3.6 hs al anochecer a 1h a las 9 pm (Tzischinsky & Lavie, 1994). La disminución en la temperatura corporal es considerada una parte integral de la capacidad de la hormona para facilitar la fase de cambio en el ritmo circadiano (Deacon et al, 1994).

Los datos indican claramente un efecto hipnótico de la melatonina. Aunque estos y otros estudios (Deacon et al, 1994; Dahlitz et al, 1991; MacFarlane et al, 1991; Cavallo, 1993) no aclaran aún la cuestión si este efecto representa un efecto directo de esta hormona, una fase de cambio en el ritmo circadiano del sueño, o ambos. Algunos investigadores sugieren que los efectos de la melatonina son similares a los de las benzodiazepinas (Dollins et al, 1994). Se necesitan estudios para aclarar el mecanismo hipnótico.

Los efectos hormonales observados después de una dosis aguda de melatonina incluyen un incremento de la prolactina sérica en adultos (dosis matutinas) y en chicos puberales y prepuberales (dosis a la tarde), y un incremento en la liberación basal de hormona del

crecimiento y en la respuesta de la estimulación de GHRH por la hormona de crecimiento (posiblemente por inhibición de la liberación de somatostatina endógena) (Valcavi et al 1993; Cavallo, 1993). En la mayoría de los estudios no hubo significativo aumento sobre la hormona luteinizante, las concentraciones de luteinizante (LH) (en niños o adolescentes), la respuesta de LH al factor de liberación de hormona luteinizante (LHRH) (adultos), o la amplitud en la frecuencia de pulsos de LH (adultos) (Weinberg et al, 1980; Cavallo, 1993).

Efectos exógenos crónicos: La administración prolongada de melatonina por vía oral induce efectos sobre el ritmo circadiano, con cambios en los ciclos sueño-vigilia y actividad de reposo. La hormona produce reentrada al ritmo circadiano después del cambio de zona o comienza un nuevo ritmo circadiano en no videntes (Dollins et al, 1993; Arendt et al, 1988; Dahlitz et al, 1991; Cavallo, 1993; Arendt et al, 1986).

Una reducción significativa en la secreción de LH se ha observado en mujeres que se administran crónicamente melatonina, y la hormona comenzó entonces a ser reevaluada como un anticonceptivo. (Voordouw et al, 1992; Cavallo, 1993). En el hombre no se produjeron cambios significativos en la hormona de crecimiento, testosterona, LH, prolactina, o tiroxina, en tratamientos crónicos (Cavallo, 1993). tampoco se observaron cambios significativos en la función hipotalámica-pituitaria-adrenal en pacientes parkinsonianos tratados con melatonina por un mes (Shaw, 1977).

Actividad antitumor: En estudios en animales y estudios in vitro se observó que la melatonina puede inducir acciones citostáticas directamente sobre líneas celulares cancerosas humanas, estimulando las respuestas inmunes del huésped, e inhibiendo la liberación de somatomedina C (Lissoni et al, 1991; Lissoni et al, 1995). La melatonina se ha usado sola o en combinación con interleukina-2 en el tratamiento del cáncer (Lissoni et al, 1994; Lissoni et al, 1995).

*Monoterapia en el Cáncer:* Cuando se usó la melatonina sola como monoterapia se encontró una respuesta parcial en pacientes con tumores sólidos, y se ha conseguido una estabilidad de la enfermedad en un tercio de los pacientes y una gran mejoría de la perfo-

mance con melatonina, en comparación con cuidado de soporte solo en un largo estudio. Se necesitan estudios controlados a largo plazo con la melatonina como único agente para confirmar beneficios significativos.

Debido a la evidencia de efectos citostáticos directos y/o propiedades inmunoestimulantes en estudios preclínicos (Lissoni et al, 1992a; Lissoni et al, 1995), la melatonina ha sido investigada en el tratamiento de enfermedades malignas.

Se han utilizado 20 mg/día como único agente por vía intramuscular por 2 meses seguido por dosis orales (10 mg/día), este tratamiento fue asociado con respuestas parciales en solamente un paciente (carcinoma pancreático) de 54 (1.8%) en una variedad de tumores sólidos, principalmente cáncer de pulmón de células no pequeñas y carcinoma colorectal, en un estudio abierto. La estabilidad de la enfermedad, que fue considerada como una evidencia de eficacia, se observó en 39% de los pacientes (duración media 4 meses). Una mejoría en la performance se observó en 33% de los pacientes (Lissoni et al, 1991). Este estudio enroló pacientes que habían fracasado con la quimioterapia convencional o quienes "carecían de un tratamiento efectivo", de todos modos el número de pacientes de cada categoría no fue especificado y no fue claro si todos los pacientes fueron tratados previamente. El diseño no controlado limita una adecuada evaluación de la eficacia. Otros estudios reportaron significativa prolongación de la sobrevida y gran mejoría en el estado general con melatonina oral más cuidados de soporte comparados a cuidados de soporte solos en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. (n=63) (Lissoni et al, 1992a) y en metástasis de tumores sólidos cerebrales (n=50) (Lissoni et al, 1994a). En pacientes con cáncer de pulmón con células no pequeñas, se administró una dosis oral de 10 mg/día por 21 a 28 días; se observó respuesta parcial o no-respuesta, aunque la enfermedad permaneció estable en la mayoría de los pacientes tratados con melatonina (32 versus 9%). Una dosis de 20 mg diarios se dio a pacientes con metástasis cerebrales; el período libre de progresión hacia el cerebro y la frecuencia de complicaciones infecciosas o metabólicas producidas por los corticoides fue significativamente menor en pacientes tratados con melatonina si se comparan con medidas de soporte solamente. En estos

estudios los pacientes incluidos habían fracasado con la quimioterapia o había progresado su enfermedad, aunque los detalles de la terapéutica previa o los criterios de fracaso no fueron descriptos. Los métodos de randomización y estado clínico pretratamiento en cada grupo, que pudieran afectar el seguimiento, no fueron especificados, y el número de pacientes fue también pequeño para un análisis estadístico adecuado. Todos los estudios fueron conducidos por el mismo grupo de investigadores.

Se necesitan más estudios a largo plazo y controlados para evaluar la eficacia de la melatonina como único agente, incluso comparaciones con agentes de primera y segunda elección.

*Terapéutica combinada con interleukina-2:* la terapéutica combinada con interleukina 2 y melatonina oral ha producido mejoría en una variedad de tumores; la combinación dio efectos superiores a la utilización de la interleukina 2 recombinante sola con respecto a respuestas objetivas y prolongación de la sobrevida. Estos datos sugieren que la melatonina podría aumentar las respuestas biológicas y la actividad antitumor de la interleukina-2, permitiendo una reducción de las dosis y toxicidad de la cytokina; de todos modos, todos los estudios involucran número pequeño de pacientes y son necesarios estudios controlados a largo plazo con mayor número de pacientes en varios centros de cáncer para confirmar la eficacia.

La combinación de interleukina-2 recombinante por vía subcutánea, administrada 5 o 6 días/semana por 4 semanas, más melatonina oral 10 a 50 mg diarios produjo una respuesta parcial o completa en 23% de los pacientes con varios tipos de tumores del tracto digestivo (ej, carcinoma colorectal, gástrico, hepático, o pancreático) (Lissoni et al, 1993a), 21% con carcinoma gástrico metastásico y estado de baja performance (Lissoni et al, 1993), y 20% con cáncer de pulmón a células no pequeñas (terapia de primera línea) (Lissoni et al, 1992) en estudios pequeños no controlados. Una respuesta parcial también se observó en 3 de 12 pacientes previamente tratados o no tratados (25%) con tumores endocrinos locales o metastásicos no reseables; la respuesta ocurrió en tumor carcinoide, tumor neuroendocrino de pulmón, tumor de células de los islotes pancreáticos (Lissoni et al, 1995).

En un pequeño ensayo clínico randomizado la melatonina oral (40 mg/día) más bajas dosis de interleukina 2 recombinante (3 millones U/día por 6 días/semana por 4 semanas) fueron hallados ser superior al cuidado de soporte solo en tumores metastásicos colorectales en pacientes que no responden o su enfermedad progresa con la droga de primera línea fluoruracilo. Una respuesta parcial ocurrió en un 12% y 0% de pacientes que recibieron inmunoterapia o cuidado de soporte solamente, respectivamente, y la sobrevida del paciente un año después fue significativamente mayor en el grupo con inmunoterapia (Barni et al, 1995). Un estudio randomizado posterior (n=80) empleando la misma dosis reportó que la melatonina oral más interleukina-2 produjo una más alta tasa de respuesta (26 versus 3%) y más prolongada sobrevida que la interleukina-2 sola en pacientes previamente tratados o no tratados con tumores sólidos avanzados (cáncer de pulmón a células no-pequeñas, carcinoma colorectal, hepatocarcinoma, cáncer de mama, adenocarcinoma pancreático, cáncer gástrico) (Lissoni et al, 1994).

*Terapia combinada con interferón:* Una tasa de respuesta objetiva del 33% (completa y parcial) en pacientes no tratados previamente, en nefrectomizados con carcinoma renal metastásico avanzado luego de 512 meses de terapia combinada con interferón y melatonina (10 mg/d) más interferón linfoblastoide humano i.m. (3 veces por semana) en un ensayo pequeño no controlado (n=21). La duración de la respuesta media fue de 16 meses (Neri et al, 1994).

*Trombocitopenia asociada a cáncer:* El uso combinado de melatonina oral y bajas dosis de interleukina-2 subcutánea se asoció con normalización de la cantidad de plaquetas en 70% de pacientes con cáncer (tumores sólidos) en pacientes con trombocitopenia relacionada con cáncer. en un pequeño estudio (n=20). La trombocitopenia fue atribuida a la quimioterapia, hipertensión portal (por metástasis hepáticas), coagulación intravascular diseminada (DIC), e infiltración de médula ósea; todos los pacientes respondieron con el mismo grado excepto aquellos con trombocitopenia relacionada con coagulación intravascular diseminada. Los efectos beneficiosos fueron atribuidos a la melatonina que produce neutralización del sistema de activación de macrófagos como la interleukina-2

que por sí sola puede reducir la cantidad de plaquetas. (Lissoni et al, 1995a).

**Contracepción:** La melatonina en dosis oral de 300 mg/día de noche un ciclo de 1 a 30 o 5 a 17 días por 4 meses fue asociada con reducción significativa de la LH sérica, progesterona, y estradiol en mujeres sanas. Esto también fue observado en la terapéutica combinada de melatonina 75 mg y noretindrona 0.3 mg, las cuales producen efectos aditivos. No se observaron efectos adversos por alteraciones del ciclo sueño vigilia en este estudio (Voordouw et al, 1992).

Una inhibición de la función ovárica por la melatonina ha sugerido su uso potencial como contraceptivo oral combinada con un progestágeno. Se ha sugerido que esta combinación puede producir un estado psicológico semejante al no estro en los animales, y eliminaría los efectos adversos asociados a los estrógenos (Short, 1993; Voordouw et al, 1992). La seguridad y eficacia de la melatonina/noretindrona como anticonceptivos necesita evaluaciones y estudios comparativos.

**Depresión:** La melatonina por vía oral o intravenosa no fue efectiva en el tratamiento de la depresión mayor en un pequeño estudio con 8 pacientes (6 con moderada a severa depresión y 2 con Corea de Huntington). Fueron observados efectos adversos y evidencias de exacerbación de disforia, pérdida de sueño y pérdida de peso (Carman et al, 1976). La melatonina estaría contraindicada en la depresión.

Aunque niveles plasmáticos disminuidos de melatonina han sido observados en la depresión por algunos investigadores, no han sido confirmados por otros; considerando las variaciones interindividuales de los niveles plasmáticos de melatonina en sujetos normales, es poco probable que la melatonina sirva como un marcador plasmático para la depresión. Su valor primario en psiquiatría sería como marcador de reloj biológico (Cavallo, 1993).

**Hiperpigmentación:** 1 gramo diario de melatonina por un mes se asoció con una mejoría de la piel (aclaramiento) en uno de cinco pacientes con piel hiperpigmentada. El paciente que respondió tenía síndrome adrenogenital no tratado. El diagnóstico de los otros pacientes fue hiperpigmentación idiopá-

tica (n=3) y enfermedad de Addison (Nordlund & Lerner, 1977). Este es el único estudio que evaluó la melatonina en la hiperpigmentación.

**Toxicidad de la interleukina-2:** La administración oral de melatonina (10 mg/d) conjuntamente con interleukina-2 recombinante por vía intravenosa disminuyó la sintomatología depresiva y la frecuencia y severidad de hipotensión inducida tardíamente en pacientes con carcinoma renal. La melatonina no atenúa otras toxicidades de la interleukina-2 (Lissoni et al, 1990). Este estudio randomizado fue pequeño (n=5) y requiere confirmación en un ensayo clínico prolongado.

**Jet lag:** La melatonina oral fue efectiva para aliviar el síndrome de jet lag en pasajeros normales cuando viajan por 7 días, comenzando 3 días antes de la partida. Para la tripulación internacional la melatonina por vía oral se administra solamente después de la llegada (por 5 días) ha ayudado a la recuperación de varios síntomas del jet lag. Todos los estudios han sido pequeños y la melatonina no fue estadísticamente superior al placebo. Se necesitan estudios adicionales para confirmar la eficacia y ensayar la dosis óptima, intervalo entre las dosis, y duración del tratamiento, tanto para vuelos hacia oriente como hacia occidente.

**Pasajeros aéreos:** Estudios controlados pequeños han demostrado un modesto grado de eficacia de la melatonina oral en reducir los síntomas del rápido de cambio de la zona horaria (jet lag), como los trastornos del sueño, cansancio, reducción de la eficiencia mental, luego de largos vuelos en direcciones este u oeste (Petrie et al, 1989; Arendt et al, 1986; Claustrat et al, 1992). La eficacia ha sido atribuida a la recuperación del ritmo circadiano incluyendo los ciclos de sueño-vigilia, aunque un efecto sedativo directo puede contribuir a este efecto. De todos modos, la melatonina no ha sido estadísticamente superior al placebo en estos estudios (Claustrat et al, 1992; Petrie et al, 1989); en particular, el estado de ánimo, calidad del sueño, sueño a la mañana no fueron alterados significativamente en un estudio (Claustrat et al, 1992). La dosis efectiva de melatonina fue de 5 mg/d (a varias horas) por 3 días previos al vuelo luego la misma dosis por 4 días posteriores, o una dosis de 8 mg el día del vuelo y por 3 días posteriores. Todavía son necesarios estudios para determinar las dosis

óptimas de melatonina para determinar la eficacia, El síndrome de Jet lag fue más severo cuando retornan desde el Oeste (London a Auckland) que sobre la banda este (Auckland a London), separados por 3 semanas.

En todos los estudios la eficacia de la melatonina fue menor. Se necesita realizar un largo ensayo clínico incorporando datos de viajeros aéreos de este y oeste (similar a un estudio multicéntrico) y comparar varios regímenes de dosis (ej, antes y después de la llegada versus después de la llegada solamente) es necesario ensayar totalmente la eficacia, así como la dosis óptima, el intervalo, la duración del tratamiento. La melatonina de liberación sostenida debería ser estudiada también.

*Tripulación:* La tripulación difiere de los pasajeros normales en que son más frecuentemente expuestos a rápidos cambios de zona horaria en cortos períodos de viaje en la banda este y oeste, y también trabajan durante el vuelo y no pueden alterar su estado de sueño y reposo (Petrie et al, 1993). En un estudio doble ciego involucrando una tripulación de cabina internacional (base: Auckland) retomando a Auckland desde Los Angeles después de 9 días libres de vuelo (n=52), un régimen de melatonina (5 mg/d por 5 días después del regreso) tiende a ser superior al placebo y un régimen previo o temprano de melatonina (5 mg por 2 días antes de partir, luego la misma dosis una vez durante el vuelo y por 5 días posteriores a la llegada) para aliviar el jet lag. Los pacientes tratados tiene significativas diferencias con el placebo con respecto a los trastornos del sueño, aunque la recuperación de la energía y alerta no difiere entre placebo y grupo melatonina. (Petrie et al, 1993).

En definitiva, son necesarios estudios posteriores para evaluar la eficacia de la melatonina en la tripulación de vuelo.

*Trastornos del sueño:* La melatonina oral ha mejorado los patrones de sueño en pacientes ciegos, en chicos discapacitados neurológicamente y en ancianos con insomnio, así como en pacientes con insomnio crónico, fase de sueño retardada o tumor pineal. El número de pacientes tratados es pequeño, los estudios indican eficacia, se necesitan mayores evaluaciones y estudios comparativos con las benzodiazepinas para la mayoría de estas indicaciones.

*Pacientes ciegos:* Datos limitados sugieren beneficios con la melatonina por vía oral en ciegos adultos con ritmos de sueño-vigilia libres (Arendt et al, 1988; Haimov & Lavie, 1995; Cavallo, 1993). Los problemas de sueño en estos pacientes fueron relacionados a la incapacidad de permanecer sincronizados las 24 hs del día, al menos en parte por la falta de percepción de la luz/oscuridad. La terapéutica con melatonina produjo sueño normal (sin vigilia temprana y sueño durante el día) se atribuye a la resincronización del ciclo de sueño-vigilia. Dosis de 5 mg/ a la noche al acostarse han sido efectivas.

La melatonina en dosis de 0.5 a 5 mg/a la noche ha mejorado los trastornos crónicos y severos del sueño en chicos discapacitados con trastornos neurológicos, dificultades visuales o ciegos (Jan et al, 1994; Cavallo, 1993).

La mayoría de los datos en pacientes ciegos fueron anecdóticos o en forma de casos reportados. Son necesarios estudios para confirmar la eficacia. Un efecto hipnótico directo de la melatonina podría contribuir a la eficacia de la melatonina en estos pacientes.

*Insomnio crónico:* Un incremento en la evaluación subjetiva del total del tiempo de sueño y del alerta en horas del día fue reportado en pacientes con insomnio crónico (25 a 64 años) tratados con 75 mg/ a la noche de melatonina por vía oral (10 pm) por una semana en un ensayo doble ciego cruzado (n=13). Aunque las diferencias en favor de la melatonina da una leve significación; la mitad de los pacientes tratados con melatonina indicaron no tener efectos al comenzar la melatonina (MacFarlane et al, 1991). Un estudio electroencefalográfico de sueño reportó un efecto no significativo sobre la latencia del sueño o la duración del sueño en pacientes con insomnio crónico (administraciones de 1 o 5 mg antes de acostarse) (n=10). Subjetivamente, los pacientes refieren haber dormido menos después de la melatonina pero que la calidad del sueño ha mejorado. James et al (1988) no encontraron efectos sobre la latencia del sueño, duración del tiempo de sueño, o sobre el comportamiento con la misma dosis de melatonina, en sujetos normales. Todavía son necesarios estudios bien controlados, variando las dosis nocturnas de melatonina por períodos prolongados para ensa-

yar la eficacia de la melatonina en el insomnio crónico.

*Síndrome de fase de sueño retrasada:* En estudios pequeños la administración oral de melatonina ha demostrado eficacia en pacientes con síndrome de fase de sueño retardada (DSPS) (Dahlitz et al, 1991; Regestein & Pavlova, 1995), incluyendo chicos con múltiples discapacidades con o sin ceguera. (Jan et al, 1994). El síndrome de fase de sueño retardada (DSPS) es una causa relativamente común de severo insomnio, que se caracteriza por dificultad para dormirse y la incapacidad de hacerlo en horas socialmente aceptables; podría deberse a una disregulación del ritmo circadiano del ciclo sueño-vigilia (Regestein & Pavlova, 1995). Un estudio doble ciego (n=8) halló avances en la fase de sueño en adultos con DSPS, estadísticamente significativos con melatonina. Con una dosis oral de 5 mg de melatonina a las 10 pm (5 hs previas al horario de dormirse antes del tratamiento). El tiempo de comienzo de sueño y de vigilia fueron significativamente más tempranos que con el placebo (82 minutos y 117 min., respectivamente). El tiempo de ir a acostarse no fue significativamente más corto, y el tiempo de sueño fue suavemente menor con melatonina; La fase de alerta durante la vigilia no fue alterada por la melatonina (Dahlitz et al, 1991). Se necesitan mayores estudios controlados para confirmar estos hallazgos. Se deben realizar también estudios comparativos con benzodiazepinas.

*Niños discapacitados:* La melatonina oral en dosis de 2 a 10 mg al acostarse mejoró los patrones de sueño en niños con discapacidades múltiples. (ej, mal desarrollo cerebral, autismo, anormalidades cromosómicas) y varios trastornos del sueño, en un estudio abierto. La mayoría de los chicos tenían ceguera ocular o dificultades visuales corticales (Jan et al, 1994).

*Pacientes geriátricos:* Los niveles séricos de melatonina declinan con la edad avanzada, y son significativamente más bajos en ancianos insomnes comparados con controles (Haimov & Lavie, 1995). En un pequeño ensayo clínico controlado la administración oral de melatonina de liberación sostenida (1 o 2 mg 2 horas antes de desear ir a la cama por 2 meses) como *terapia de reemplazo* se asoció con una mejoría de la eficiencia del sueño, hubo una disminución de la latencia del sueño y un acortamiento de la vigilia en

pacientes ancianos insomnes, aunque estos beneficios no fueron significativos cuando fueron comparados con el placebo (Garfinkel et al, 1995; Haimov & Lavie, 1995). La melatonina convencional (liberación inmediata) (2 mg/ a la noche) también fue efectiva, pero menos que la de liberación sostenida en mantener el tiempo de sueño (Haimov & Lavie, 1995). Un período de tratamiento prolongado por ejemplo un mes con ambos preparados se debe estudiar para ver si existen beneficios en algún paciente (Garfinkel et al, 1995).

En un estudio doble ciego cruzado con 12 pacientes ancianos con deficiencia de melatonina confirmada y otras enfermedades (ej, hipertensión, enfermedad isquémica cardíaca), la eficacia media de sueño fue del 83% después de administrar melatonina 2 mg/ a la noche en forma de liberación sostenida durante 3 semanas, comparada con un 75% en el grupo placebo; el tiempo de vigilia también fue menor con melatonina (49 versus 73 min.). Ambas diferencias fueron significativas. Aunque el tiempo de latencia no disminuyó significativamente en los pacientes con melatonina. No hubo diferencias con respecto al total de tiempo de sueño en los dos grupos (Garfinkel et al, 1995).

Los estudios disponibles a la fecha son también pequeños para realizar una adecuada evaluación de la eficacia de la melatonina en la utilización en ancianos insomnes. Aunque los niveles de melatonina pueden ser bajos en ancianos insomnes la contribución de algún efecto hipnótico de la hormona sobre la mejoría del sueño requiere investigaciones en la actualidad.

*Tumor pineal:* Un paciente sin secreción de melatonina debido a tratamiento con radiaciones por un tumor pineal fue beneficiado con la administración de melatonina por vía oral mejorando el sueño y su estado general (Cavallo, 1993).

*Implicancias terapéuticas:* La melatonina es una hormona con potenciales implicancias terapéuticas, pudiendo ser de utilidad en el futuro en trastornos del ritmo circadiano y en el tratamiento de trastornos del sueño. Esta hormona se está estudiando intensamente en la actualidad para hallar su lugar en la terapéutica y se están investigando en ensayos clínicos controlados los efectos beneficiosos o adversos a largo plazo de este agente.

Lo que llama la atención, es que en nuestro país, la melatonina se vende en todas las farmacias, en la forma de venta libre, y sin especificar claramente sus indicaciones, incluso se anuncia como antioxidante y para evitar el envejecimiento y la aterosclerosis. Siendo la melatonina un agente que se encuentra bajo ensayos clínicos y todavía son necesarios largos estudios para determinar su lugar en la terapéutica.

En otros países (EEUU) la publicación de las "bondades" de la melatonina en distintos medios de comunicación ha disparado la venta de esta hormona, que se puede adquirir sin prescripción médica. Las autoridades sanitarias han alertado a la población sobre los riesgos de la automedicación y el abuso de este fármaco, aún en estudio.

#### **Nombres comerciales en nuestro país:**

Melatonina VL (Natural Vigor) 3000 ug, 30 tabletas.

Meladol VL 3 mg (cápsulas por 30) (Elisium-Casasco- Gador)

Melatonina VL (Twinlab Watley)

Como vimos, la melatonina tiene un rol potencial en el tratamiento de ciertos tipos de trastornos del sueño, pero es prematuro para utilizarla en todo tipo de insomnio, como se está promocionando o "para enlentecer" los procesos de envejecimiento. Los efectos adversos sobre el sistema reproductivo y cardiovascular necesitan evaluación. Se ha observado en animales de experimentación, que la melatonina induce vasoconstricción coronaria y como la mayoría de las veces el insomnio es un problema en pacientes geriátricos, debería evaluarse este potencial efecto adverso. Por estas razones, es que las investigaciones clínicas están en pleno desarrollo, buscando dosis, intervalo entre las dosis e indicaciones precisas de la melatonina.

#### **REFERENCIAS**

1. Aldhous M, Franey C, Wright J et al: Plasma concentrations of melatonin in man following oral absorption of different preparations. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 19:517-521.
2. Arendt J, Aldhous J & Marks V: Alleviation of jet lag by melatonin: preliminary results of

controlled double blind trial. *BMJ* 1986; 292:1170.

3. Arendt J, Aldhous M & Wright J: Synchronisation of a disturbed sleep-wake cycle in a blind man by melatonin treatment (letter). *Lancet* 1988; pp 772-773.

4. Barni S, Lissoni P, Cazzaniga M et al: A randomized study of low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin versus supportive care alone in metastatic colorectal cancer patients progressing under 5-fluorouracil and folates. *Oncology* 1995; 52:243-245.

5. Carman JS, Post RM, Buswell R et al: Negative effects of melatonin on depression. *Am J Psychiatry* 1976; 133:1181-1186.

6. Cavallo A: The pineal gland in human beings: relevance to pediatrics. *J Pediatr* 1993; 123:843-851.

7. Claustrat B, Brun J, David M et al: Melatonin and jet lag: confirmatory result using a simplified protocol. *Biol Psychiatry* 1992; 32:705-711.

8. Dahlitz M, Alvarez B, Vignau J et al: Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet* 1991; 337:1121-1124.

9. Deacon S, English J & Arendt J: Acute phase-shifting effects of melatonin associated with suppression of core body temperature in humans. *Neuroscience* 1994; 178:32-34.

10. Dollins AB, Lunch HJ, Wurtman RJ et al: Effect of pharmacological daytime doses of melatonin on human mood and performance. *Psychopharmacology* 1993; 112:490-496.

11. Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ et al: Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91:1824-1828.

12. Garfinkel D, Laudon M, Nof D et al: Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet* 1995; 346:541-544.

13. Haimov I & Lavie P: Potential of melatonin replacement therapy in older patients with sleep disorders. *Drugs Aging* 1995; 2:75-78.

14. James SP, Mendelson WB, Sack DA et al: The effect of melatonin on normal sleep. *Neuropsychopharmacology* 1988; 1:41-44.
15. James SP, Sack DA, Rosenthal NE et al: Melatonin administration in insomnia. *Neuropsychopharmacology* 1989; 3:19-23.
16. Jan JE, Espezel H & Appleton RE: The treatment of sleep disorders with melatonin. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36:97-107.
17. Lane EA & Moss HB: Pharmacokinetics of melatonin in man: first pass hepatic metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:1214-1216.
18. Lissoni P, Barni S, Ardizzoia A et al: A randomized study with the pineal hormone melatonin versus supportive care alone in patients with brain metastases due to solid neoplasms. *Cancer* 1994a; 73:699-701.
19. Lissoni P, Barni S, Ardizzoia A et al: Randomized study with the pineal hormone melatonin versus supportive care alone in advanced nonsmall cell lung cancer resistant to a first-line chemotherapy containing cisplatin. *Oncology* 1992a; 49:336-339.
20. Lissoni P, Barni S, Brivio F et al: A biological study on the efficacy of log-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin in the treatment of cancer-related thrombocytopenia. *Oncology* 1995a; 52:360-362.
21. Lissoni P, Barni S, Cattaneo G et al: Clinical results with the pineal hormone melatonin in advanced cancer resistant to standard antitumor therapies. *Oncology* 1991; 48:448-450.
22. Lissoni P, Barni S, Tancini G et al: A randomised study with subcutaneous low-dose interleukin 2 alone vs interleukin 2 plus the pineal neurohormone melatonin in advanced solid neoplasms other than renal cancer and melanoma. *Br J Cancer* 1994; 69:196-199.
23. Lissoni P, Barni S, Tancini G et al: Immunoendocrine therapy with low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin of locally advanced or metastatic endocrine tumors. *Oncology* 1995; 52:163-166.
24. Lissoni P, Barni S, Tancini G et al: Immunotherapy with subcutaneous low-dose interleukin-2 and the pineal indole melatonin as a new effective therapy in advanced cancers of the digestive tract. *Br J Cancer* 1993a; 67:1404-1407.
25. Lissoni P, Brivio F, Barni S et al: Neuroimmunotherapy of human cancer with interleukin-2 and the neurohormone melatonin: its efficacy in preventing hypotension. *Anticancer Res* 1990; 10:1759-1762.
26. Lissoni P et al: Subcutaneous therapy with low-dose interleukin-2 plus the neurohormone melatonin in metastatic gastric cancer patients with low performance status. *Tumori* 1993; 79:401-404.
27. Lissoni P, Tisi E, Barni S et al: Biological and clinical results of a neuroimmunotherapy with interleukin-2 and the pineal hormone melatonin as a first line treatment in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1992; 66:155-158.
28. MacFarlane JG, Cleghorn JM, Brown GM et al: The effects of exogenous melatonin on the total sleep time and daytime alertness of chronic insomniacs: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 1991; 30:371-376.
29. Mallo C, Zaidan R, Galy G et al: Pharmacokinetics of melatonin in man after intravenous infusion and bolus injection. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38:297-301.
30. Neri B, Fiorelli C, Moroni F et al: Modulation of human lymphoblastoid interferon activity by melatonin in metastatic renal cell carcinoma: a phase II study. *Cancer* 1994; 73:3015-3019.
31. Nordlund JJ & Lerner AB: The effect of oral melatonin on skin color and on the release of pituitary hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45:768-774.
32. Petrie K, Conaglen JV, Thompson L et al: Effect of melatonin on jet lag after long haul flights. *Br Med J* 1989; 298:705-707.
33. Regestein QR & Pavlova M: Treatment of delayed sleep phase syndrome. *Gen Hosp Psychiatry* 1995; 17:335-345.
34. Reppert, S; Weaver D. Godson C.; Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes. *Trends in Pharmacol. Sci.* 199; 100-102, 1996.

34. Shaw KM: Hypothalamo-pituitary-adrenal function in Parkinsonian patients treated with melatonin. *Curr Med Res Opin* 1977; 4:743-746.
35. Short RV: Melatonin: hormone of darkness. *BMJ* 1993; 307:952-953.
36. Strassman RJ, Peake GT, Qualls CR et al: A model for the study of the acute effects of melatonin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:847-852.
37. Thalén BE, Kjellman BF, Morkrid L et al: Melatonin in light treatment of patients with seasonal and nonseasonal depression. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92:274-284.
38. Tzischinsky O & Lavie P: Melatonin possesses time-dependent hypnotic effects. *Sleep* 1994; 17:638-645.
39. Valcavi R, Zini M, Maestoni GJ et al: Melatonin stimulates growth hormone secretion through pathways other than the growth hormone-releasing hormone. *Clin Endocrinol* 1993; 39:193-199.
40. Voordouw BCG, Euser R, Verdonk RER et al: Melatonin and melatonin-progestin combinations alter pituitary-ovarian function in women and can inhibit ovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:108-117.
41. Waldhauser F, Waldhauser M, Lieberman HR et al: Bioavailability of oral melatonin in humans. *Neuroendocrinology* 1984; 39:307-313.