

V. Soria<sup>1,2</sup>  
M. Urretavizcaya<sup>1,2,3</sup>

# Ritmos circadianos y depresión

<sup>1</sup>Unidad Clínica y de Investigación en Trastornos Afectivos  
Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario de Bellvitge  
L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

<sup>3</sup>Departamento de Ciencias Clínicas  
Universidad de Barcelona  
Barcelona

<sup>2</sup>Centro de Investigación en Red de Salud Mental (CIBERSAM)  
Barcelona

Determinados síntomas nucleares de la depresión mayor muestran ritmicidad circadiana en su expresión clínica o están íntimamente vinculados al funcionamiento del sistema circadiano, como las alteraciones del ciclo sueño-vigilia. Asimismo, en los sujetos depresivos se han detectado alteraciones en los ritmos circadianos de temperatura corporal y varios parámetros endocrinometabólicos en comparación con individuos sanos. Las anomalías en los ritmos circadianos descritas en los estados depresivos, así como la eficacia y rapidez de acción de tratamientos basados en cronobiología, señalan al sistema circadiano como una importante diana terapéutica en el tratamiento de la depresión. El objetivo del presente trabajo es revisar los datos clinicobiológicos que vinculan a la depresión mayor con alteraciones de los ritmos circadianos, los mecanismos que pueden conducir a las anomalías de la ritmicidad fisiológica descritas en los estados depresivos y los diferentes abordajes terapéuticos de la depresión que implican al sistema circadiano en su mecanismo de acción.

**Palabras clave:**

Depresión. Trastornos del humor. Ritmos circadianos. Cronobiología.

*Actas Esp Psiquiatr* 2009;37(4):222-232

## Circadian rhythms and depression

Some core symptoms of major depression show a circadian rhythm in their clinical manifestations or are intimately linked to the circadian system functioning, such as sleep-wake cycle. Moreover, abnormalities in circadian rhythms of core body temperature and some endocrine-metabolic parameters have been detected in depressive patients compared to healthy controls. The circadian rhythm disturbances described in depressive states as well as the efficacy and fast onset of action of chronobiological based treatments point out the circadian system as an important

therapeutic target in the treatment of depression. The aim of this work is to review the biological and clinical data that link major depression to circadian rhythm abnormalities, the mechanisms that may underlie the abnormalities of circadian rhythm physiology seen in depressive states and the different therapeutic approaches to depression that involve the circadian system in their mechanisms of action.

**Key words:**

Depression. Mood disorders. Circadian rhythms. Chronobiology.

## INTRODUCCIÓN

La depresión mayor es el trastorno mental más frecuente y constituye una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo<sup>1</sup>. Las últimas estimaciones de prevalencia a lo largo de la vida son de alrededor del 13% en población europea<sup>2</sup>. La depresión se considera un trastorno complejo resultado de la interacción entre factores genéticos, fisiológicos, psicológicos y ambientales cuyas manifestaciones clínicas incluyen síntomas afectivos, cognitivos, somáticos y conductuales. Algunos síntomas nucleares de la depresión muestran ritmicidad circadiana en su expresión clínica, como la variación diurna del humor depresivo, o están íntimamente vinculados al funcionamiento del sistema circadiano, como las alteraciones del ciclo sueño-vigilia. Asimismo, se han descrito alteraciones de los ritmos circadianos de varios marcadores biológicos en pacientes deprimidos. Por lo tanto, la consideración de los aspectos neurobiológicos del sistema circadiano es fundamental en la aproximación a la fisiopatología y terapéutica de los estados depresivos.

En el presente trabajo se revisan las características fisiológicas del sistema circadiano, se señalan los hallazgos clínicos y biológicos que vinculan a la depresión con alteraciones de los ritmos circadianos, así como los mecanismos que pueden conducir a estas anomalías de la ritmicidad fisiológica. Para finalizar, se exponen diferentes abordajes terapéuticos en el tratamiento de la depresión que implican al sistema circadiano en su mecanismo de acción.

**Correspondencia:**

Mikel Urretavizcaya Sarachaga  
Servicio de Psiquiatría  
Hospital Universitario de Bellvitge  
c/ Feixa Llarga s/n  
08907 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)  
Correo electrónico: murretavizcaya@bellvitgehospital.cat

## FISIOLOGÍA DEL SISTEMA CIRCADIANO

El sistema circadiano es el responsable de la generación y mantenimiento de los ritmos circadianos del organismo y de su sincronización con el medio ambiente. Las características del sistema circadiano son similares en todos los mamíferos, los cuales, al ser sometidos a cambios cíclicos consecuencia de los movimientos de rotación y traslación del planeta alrededor del sol necesitan anticiparse y optimizar su adaptación a estos cambios, por lo que presentan variaciones cíclicas en diversas funciones fisiológicas y conductuales que se denominan ritmos biológicos<sup>3</sup>. Los ritmos cuyo período o duración completa de un ciclo, se encuentra entre 20 y 28 h se denominan circadianos. Los ritmos que expresan los organismos vivos no son consecuencia pasiva de las condiciones ambientales, sino que su origen es endógeno. El sistema circadiano está compuesto por un reloj biológico interno como pieza principal, que tiene capacidad intrínseca de oscilar funcionando como un marcapasos, unas vías de entrada de información desde los receptores que captan las señales del medio ambiente y unas vías de salida dirigidas a los sistemas fisiológicos responsables de manifestar los ritmos biológicos de un individuo.

El principal reloj biológico interno o *pacemaker* en los mamíferos reside en los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) del hipotálamo anterior. A nivel molecular, consiste en un circuito de retroalimentación autorregulado de transcripción-transducción que genera ciclos de aproximadamente 24 h en ausencia de estímulos ambientales<sup>4</sup>. En síntesis, el principal activador transcripcional es un dímero entre las proteínas CLOCK (*circadian locomotor output cycles kaput*) y BMAL1 (*brain and muscle ARNT-like protein 1*) que estimula la transcripción de los genes *Per* (*Period*). Las proteínas PER (PER1, PER2, PER3) dimerizan con un criptocromo (CRY1, CRY2), y en el citoplasma son fosforiladas por la casein-quinasa I (CKI) y glucógeno-sintetasa-kinasa 3 $\beta$  (GSK3  $\beta$ ), generando cambios en su estabilidad. El complejo PER/CRY es capaz de inhibir la transcripción de CLOCK/BMAL1 proporcionando el elemento de regulación negativo del circuito de retroalimentación del reloj circadiano. Existen otros circuitos secundarios que regulan y modulan estos genes, que son los componentes principales de la maquinaria del reloj molecular. Aunque el marcapasos circadiano central está localizado en los NSQ, todos estos genes se expresan en otras células cerebrales y órganos donde funcionan como relojes periféricos que responden a estímulos no fóticos<sup>5,6</sup>.

La periodicidad endógena genéticamente determinada es ligeramente diferente de 24 h (habitualmente algo más prolongada), por lo que el reloj responsable de mantener la organización temporal de los procesos internos del organismo debe ser sincronizado diariamente con el ambiente externo a través de estructuras capaces de captar y conducir los estímulos del entorno. Las señales ambientales o estímulos externos rítmicos capaces de modificar la duración del ciclo o período al que oscila el reloj endógeno, dirigiéndolo o encarrilándolo, se denominan *zeitgebers*. Consecuencia de este reajuste los ritmos biológicos se mantienen en un orden temporal particu-

lar o relación de fase determinada (la «fase» es la relación temporal entre un momento determinado de un ciclo, p. ej., cuando se presenta el valor máximo, y una referencia temporal concreta e indicaría la «hora» del reloj endógeno). El *zeitgeber* principal o agente sincronizador más potente para los NSQ es el ciclo luz-oscuridad. En el caso del ser humano, además de otros estímulos como la actividad motora y la temperatura, los factores sociales constituyen uno de los *zeitgebers* más potentes capaces de modificar la conducta espontánea.

La información temporal procedente del reloj principal es transmitida hacia los diversos sistemas efectores y osciladores periféricos a través de los que se manifestarán y amplificarán los ritmos en el resto del organismo. En los seres humanos, un gran número de parámetros fisiológicos presentan ritmicidad circadiana, entre los que se encuentran el ciclo sueño-vigilia, la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca, la presión arterial, niveles de varias hormonas, el estado de alerta y el rendimiento en la realización de actividades. La expresión rítmica de estas variables circadianas en humanos refleja sólo en parte la conducta del reloj biológico principal, ya que puede estar influenciada por otros factores como la luz ambiental, situaciones de estrés, fatiga, sueño, ejercicio, ingesta de alimentos, etc., mediante un fenómeno conocido como enmascaramiento o *masking*<sup>7</sup>.

Desde los NSQ llegan eferencias a la glándula pineal, donde se sintetiza y secreta melatonina durante la noche, de forma proporcional a la extensión de la fase de oscuridad. La secreción de melatonina se inhibe por la luz. La melatonina es la hormona fundamental para la sincronización de los ritmos endógenos ya que la duración de su secreción actúa como señal temporal que traduce al organismo la duración del fotoperíodo. Debido a su robusto patrón de secreción circadiano, la melatonina ha sido propuesta como el marcador biológico de elección para la determinación de la fase y el período del sistema circadiano<sup>8</sup>.

## IMPLICACIÓN DE LOS RITMOS CIRCADIANOS EN LA DEPRESIÓN

La variación diurna del humor, las alteraciones del ciclo sueño-vigilia y las recurrencias periódicas son observaciones clínicas que clásicamente han relacionado los estados depresivos con el sistema circadiano. Asimismo, en los sujetos depresivos se han detectado alteraciones en los ritmos circadianos de la temperatura corporal y varios parámetros endocrinometabólicos como secreción de cortisol, hormona tiroestimulante, melatonina y monoaminas, en comparación con individuos sanos.

### Componente circadiano de los síntomas nucleares de la depresión

En individuos sanos, el ciclo sueño-vigilia y la arquitectura del sueño, las capacidades de atención, concentración y

la memoria de trabajo, los mecanismos de control sobre el apetito, las ingestas y el peso están regulados por el sistema circadiano e interaccionan entre ellos<sup>9-11</sup>. Varios síntomas entre los criterios diagnósticos de la depresión mayor están claramente relacionados con la ritmicidad circadiana. De hecho, el síntoma guía de la depresión es el humor depresivo y una proporción significativa de pacientes presenta cambios regulares en la intensidad del ánimo depresivo a lo largo del día; estos cambios en el humor, se acompañan a menudo de cambios paralelos en la psicomotricidad, la capacidad atencional y los síntomas de ansiedad que con frecuencia acompañan a la depresión. Por otro lado, las alteraciones del sueño son prácticamente una constante en la depresión. Los pacientes depresivos con síntomas melancólicos característicamente presentan despertar precoz y un empeoramiento matutino en el estado de ánimo; ambos síntomas forman parte de los criterios diagnósticos de este subtipo depresivo y es por ello que clásicamente la depresión endógena o melancólica se ha vinculado a anomalías en los ritmos biológicos.

La frecuencia de aparición de la variación circadiana del humor es variable en función de las características clínicas de la depresión, como la severidad de los síntomas o el subtipo depresivo. En estudios clásicos el empeoramiento matutino del estado del humor se encuentra presente entre el 65 %<sup>12</sup> y el 90 %<sup>13</sup> de pacientes melancólicos. En un estudio reciente llevado a cabo en una extensa muestra de pacientes ambulatorios con el diagnóstico de trastorno depresivo mayor sin síntomas psicóticos, el 22 % de los pacientes presentaban variación diurna del humor; estos pacientes mostraban mayor severidad de los síntomas, y tenían una mayor probabilidad de cumplir criterios de depresión con características melancólicas cuando se comparaban con pacientes sin variación diurna del humor<sup>14</sup>. La variación diurna del humor «típica» con empeoramiento matutino y mejoría vespertina no sólo involucra al estado de ánimo, sino que también se evidencia en la psicomotricidad, la función ejecutiva y otras funciones neuropsicológicas en pacientes depresivos<sup>15,16</sup>. Por otro lado, la variación circadiana del humor se puede expresar en forma de mejoría matutina y empeoramiento vespertino, conocida como «inversa» o «atípica». Esta variación «inversa» se ha asociado con frecuencia a formas de depresión neurótica, distimia, ansiedad, y a los episodios depresivos con síntomas atípicos<sup>17</sup>. La variación diurna del humor es un predictor de repuesta positiva a determinadas terapéuticas antidepressivas. Los pacientes depresivos con mejoría vespertina del humor responden mejor a la privación de sueño que aquellos sin variación diurna o con variación «inversa»<sup>18,19</sup>. Otros estudios señalan a la variación diurna del humor «típica» como predictor de respuesta positiva a la medicación antidepressiva<sup>20</sup> y la asociación de la «atípica o inversa» con la mala respuesta a antidepressivos serotoninérgicos<sup>21</sup>. La utilidad como marcador de respuesta a tratamientos que implican la manipulación de los ritmos endógenos enfatiza la relación de la variación diurna del humor depresivo con el sistema circadiano.

El ciclo sueño-vigilia es el ritmo circadiano más obvio en los seres humanos y se estima que alrededor del 80% de los pacientes depresivos presentan insomnio<sup>22</sup>, ya sea en forma de dificultades de conciliación (insomnio inicial), despertares intermitentes (insomnio medio) y/o despertar precoz (insomnio terminal). Igualmente, la presencia de insomnio es un factor de riesgo para la aparición de episodios depresivos<sup>23</sup> y es un síntoma prodrómico de nuevas recurrencias en pacientes con trastorno depresivo mayor<sup>24</sup>. Se han descrito varios cambios característicos en registros polisomnográficos de la arquitectura del sueño en pacientes depresivos en comparación con individuos sanos, como son una disminución en la eficiencia del sueño, una disminución del sueño de ondas lentas, un acortamiento de la latencia de sueño REM (*rapid eye movement*), una distribución anormal del sueño REM durante la noche con acumulación del mismo en las primeras fases, un incremento en la densidad del sueño REM y menor actividad delta en el primer ciclo del sueño con mayor en el segundo<sup>25</sup>. Esta distribución anormal del sueño REM se ha interpretado como resultado de un avance de fase del sistema circadiano endógeno y de relaciones de fase anormales entre varios ritmos diurnos<sup>26</sup>. Si bien, algunas alteraciones del sueño observadas en la depresión también aparecen en otros trastornos mentales, las anomalías del sueño REM parecen ser más específicas de los trastornos depresivos<sup>27</sup>.

### Alteraciones de la temperatura corporal y ritmos circadianos endocrinometabólicos

Se han descrito anomalías tanto en la fase circadiana, como en la amplitud del ritmo circadiano de temperatura corporal en pacientes depresivos. El hallazgo más frecuentemente replicado es la elevación de la temperatura corporal nocturna comparada con el aplanamiento fisiológico de la curva en individuos sanos<sup>28,29</sup>. No obstante, la cuestión de si estas alteraciones representan cambios funcionales en el oscilador endógeno, o bien son consecuencia de la influencia de otros factores es objeto de controversia.

El patrón circadiano fisiológico de secreción de cortisol en individuos sanos muestra un incremento sostenido durante la noche con un pico máximo o acrofase por la mañana y un descenso a lo largo del día. En contraste, en pacientes depresivos se han observado varios cambios que difieren en función del subtipo diagnóstico. Uno de los hallazgos biológicos clásicos y más consistentes en la depresión con características melancólicas es la incapacidad de suprimir el cortisol plasmático con 1 mg de dexametasona<sup>30</sup>. En la depresión se han descrito de forma consistente la existencia de una hipersecreción de cortisol<sup>31,32</sup>, así como alteraciones en el ritmo circadiano de secreción<sup>33</sup>, con un avance de posición de fase del nadir (punto más bajo) de los ritmos de cortisol y hormona adrenocorticotrópica (ACTH)<sup>34</sup>. Las alteraciones en la secreción de cortisol en depresiones severas se han relacionado con la existencia de una disfunción central en forma de hiperactividad del eje hipotálamo-hipofí-

so-adrenal (HHA)<sup>35</sup>. Un reciente estudio en gemelos ha mostrado que los probandos con historia de depresión tienen una curva diurna de secreción de cortisol significativamente diferente que los cogemelos sin antecedentes de depresión, sugiriendo que la disfunción circadiana del eje HHA puede ser un marcador de susceptibilidad para la depresión<sup>36</sup>.

Otro eje hormonal en el que se han observado alteraciones en pacientes depresivos es el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo (HHT), en forma de aplanamiento de la respuesta de TSH a TRH, no asociado un hipotiroidismo clínico o subclínico, y una disminución de la amplitud con un aplanamiento de la elevación normal nocturna de las concentraciones plasmáticas de TSH en pacientes depresivos<sup>37-40</sup>.

Igualmente, se ha constatado un perfil circadiano de secreción anormal de la hormona de crecimiento (GH) en la depresión, sobre todo a expensas del período nocturno<sup>41,42</sup>.

Varios estudios han detectado una disminución en la amplitud del ritmo circadiano de melatonina y una reducción significativa en la secreción plasmática nocturna de melatonina en pacientes depresivos<sup>43,44</sup>, sin embargo estos hallazgos no han sido replicados en otros trabajos.

## MECANISMOS DE ALTERACIÓN DE LOS RITMOS CIRCADIANOS EN LA DEPRESIÓN

Las anomalías observadas en los ritmos circadianos en sujetos deprimidos sugieren la probable existencia de alteraciones en la fisiología del sistema circadiano implicadas en la etiopatogenia de la depresión. Entre estas alteraciones podrían señalarse una disfunción central en la generación de los ritmos circadianos o una respuesta anómala del sistema circadiano a los estímulos implicados en el ajuste del reloj principal con el medio ambiente externo como la luz o el ciclo sueño-vigilia. Sin embargo, los conocimientos actuales no permiten extraer conclusiones definitivas, por el momento, en lo relativo a la existencia de una posible relación causal directa entre alteraciones del sistema circadiano y la depresión; las anomalías observadas podrían suponer factores de vulnerabilidad o causales, ser una consecuencia del estado depresivo, de interacciones recíprocas, o bien la manifestación de otros procesos que afectarían directamente tanto a los ritmos biológicos como a los mecanismos implicados en la regulación del estado de ánimo. Las alteraciones circadianas también pueden reflejar fenómenos de enmascaramiento en relación con los trastornos del sueño presentes en la depresión, o bien fenómenos de desincronización interna de varios ritmos circadianos en un mismo individuo<sup>45</sup>. Por otro lado, la depresión en términos generales es un concepto heterogéneo que engloba varios subtipos depresivos, por lo que puede existir una participación desigual del sistema circadiano en función de las diferentes características clínicas y demográficas de los pacientes que se consideren. Además, el correcto funcionamiento del sistema circadiano es dependiente de los *zeitgebers* o estímulos am-

bientales encargados de mantener el reloj endógeno sincronizado diariamente con el ambiente externo en rutinas de 24 h; la disponibilidad o la frecuencia de exposición a estos estímulos puede verse afectada de forma secundaria a otros síntomas característicos de los episodios depresivos como la inhibición psicomotora, la disminución de actividades, la falta de iniciativa, la anhedonia y el aislamiento social. Todos estos factores pueden inducir o contribuir a las alteraciones circadianas descritas en la depresión.

El enfoque cronobiológico en la etiopatogenia de la depresión tampoco es una alternativa excluyente a otras hipótesis clásicas bien establecidas como la monoaminérgica; por contra constituye un enfoque que se complementa con otras teorías ya que, por ejemplo, los sistemas de neurotransmisión monoaminérgica cerebrales muestran un patrón metabólico circadiano<sup>46</sup>, y los NSQ reciben aferencias serotoninérgicas desde los núcleos del rafe, cuya función más aceptada es la modulación de la sensibilidad del sistema circadiano a la luz<sup>47</sup>. Asimismo, determinados fármacos antidepresivos que actúan sobre la vía serotoninérgica también ejercen un efecto modulador del sistema circadiano<sup>48</sup> y pueden modificar la expresión de genes reloj<sup>49</sup>.

Se han propuesto diversas hipótesis, no excluyentes entre sí, para explicar las alteraciones cronobiológicas observadas en los pacientes depresivos. En estudios iniciales se propuso que la disfunción cronobiológica principal asociada a los trastornos afectivos podría ser una disminución en la amplitud de los ritmos endógenos<sup>44</sup>, pero la mayoría de estudios que apoyaban esta hipótesis se realizaron bajo condiciones que no permitían controlar la influencia de fenómenos de enmascaramiento, externos (ciclo luz-oscuridad) o internos (ciclo sueño-vigilia). Estudios realizados en pacientes con trastorno afectivo estacional (TAE) bajo protocolos de rutina constante no han revelado diferencias consistentes en la amplitud de los ritmos endógenos respecto a sujetos controles<sup>50</sup>.

La hipótesis de la coincidencia interna supone que existe una relación de fases anómala entre el sistema circadiano y el ciclo de sueño-vigilia. En la actualidad se dispone de una considerable evidencia que apoya la existencia de anomalías en la posición de fase de distintos ritmos circadianos en la depresión. Así, se han descrito avances de fase de los ritmos circadianos de varias variables fisiológicas (temperatura, cortisol, sueño REM) respecto al ciclo sueño-vigilia tanto en depresiones unipolares como bipolares. La hipótesis del avance fase fue propuesta a principios de la década de 1980 como alteración patognomónica de la depresión melancólica<sup>51</sup>, lo que justificaría síntomas como la mejoría vespertina del humor, el despertar precoz y algunos hallazgos neurohormonales. El avance de fase de los ritmos circadianos de temperatura corporal y diversas hormonas se siguen replicando en estudios recientes<sup>52</sup>. La hipótesis del retraso de fase del sistema circadiano se ha aplicado al TAE, apuntando que el tratamiento con luz brillante matutina corregiría la posición de fase en este subtipo depresivo<sup>53</sup>.

Se ha planteado un modelo teórico dual para explicar la regulación del sueño normal mediante dos procesos fisiológicos interactuantes, un «proceso S» o factor homeostático que determinaría la propensión al sueño en función de la duración del período previo de vigilia y un «proceso C» o factor circadiano que establece el inicio del sueño bajo el control del marcapasos endógeno. El sueño de ondas lentas sería regulado por el proceso S y el sueño REM estaría mayoritariamente regulado por el proceso C. Las alteraciones en la arquitectura del sueño detectadas en la depresión se han relacionado con un fallo en el balance de estos componentes. La hipótesis de la deficiencia del proceso homeostático del sueño atribuye a una alteración del proceso S que sería responsable de la reducción de la latencia de sueño REM aunque también se han implicado cambios de relación de fase entre ambos procesos<sup>54</sup>.

Los *zeitgebers* sociales, como el trabajo, demandas sociales o las relaciones interpersonales, pueden actuar directa o indirectamente sobre los NSQ. Estos *zeitgebers*, sobre todo en las sociedades industrializadas, determinan el ciclo de la alimentación, los horarios de sueño, el ejercicio físico y la exposición a la luz ambiental, de forma que estos factores tienen capacidad potencial de alterar los ritmos circadianos. Algunos de los aspectos psicosociales implicados en el inicio y/o mantenimiento de episodios afectivos, como los acontecimientos vitales, o la falta de sistemas de soporte social adecuado, podrían actuar como precipitantes o factores mantenedores mediante la disrupción de los ritmos circadianos<sup>55,56</sup>.

El reciente descubrimiento del reloj molecular responsable de la generación de los ritmos circadianos señala a los genes relacionados con la maquinaria molecular del reloj circadiano como candidatos en el estudio de la vulnerabilidad genética a la depresión<sup>57</sup>. En esta línea se han detectado asociaciones de algunas variantes polimórficas en genes pertenecientes al reloj molecular humano en pacientes con trastornos afectivos con variables cronobiológicas como la estacionalidad y el cronotipo o preferencia diurna<sup>58</sup>; con variables de curso como el número de recurrencias<sup>59</sup>, con la evolución del insomnio durante el tratamiento antidepresivo<sup>60</sup>, la edad de inicio del trastorno<sup>61</sup>, el sueño y los patrones de actividad<sup>62</sup>, la respuesta al tratamiento eutimizante<sup>63,64</sup> y la susceptibilidad a padecer trastorno bipolar<sup>65-67</sup>. Si bien algunos de estos hallazgos no son concluyentes y necesitan ser replicados, implican a variantes genéticas en los genes del reloj molecular en la vulnerabilidad genética a padecer determinados fenotipos depresivos y/o anomalías funcionales en el sistema circadiano.

## RESINCRONIZACIÓN DEL SISTEMA CIRCADIANO EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

Las anomalías en los ritmos biológicos descritas en los estados depresivos señalan al sistema circadiano como una importante diana terapéutica en el tratamiento de la depre-

sión. En esta línea se han desarrollado estrategias terapéuticas dirigidas a resincronizar el reloj circadiano con la finalidad de normalizar los cambios de los ritmos circadianos que aparecen en la depresión.

## Tratamientos no farmacológicos

En las últimas décadas se han desarrollado diversas intervenciones no farmacológicas fundadas en el conocimiento de que el desajuste entre los ritmos biológicos endógenos con el medio ambiente externo y las alteraciones de los ritmos circadianos se asocian a síntomas depresivos. Estas intervenciones se han utilizado tanto como tratamientos alternativos como adyuvantes de los psicofármacos antidepresivos. Entre estas intervenciones destacan la privación de sueño, la terapia con luz brillante y la terapia del ritmo social e interpersonal.

### Privación de sueño

La aplicación de pautas de restricción de sueño ha mostrado tener un efecto antidepresivo significativo y de inicio rápido (en horas o días). Se estiman tasas de respuesta del 60 % tras una noche de privación de sueño total (PST)<sup>68</sup>. Igualmente, se han observado efectos antidepresivos con manipulaciones del sueño menos estrictas que la PST como la privación de sueño parcial restringida a la segunda mitad de la noche o la privación selectiva de sueño REM. La eficacia comparada de estas manipulaciones con la PST es controvertida. La principal indicación del tratamiento con privación de sueño es el tratamiento agudo de la depresión mayor, aunque también ha demostrado algún efecto en la prevención de recaídas mediante sesiones de privación de sueño regulares en asociación con antidepresivos. Por otro lado, la combinación de PST y fluoxetina se asocia a un inicio más rápido en la mejoría de la sintomatología depresiva que el tratamiento único con el antidepresivo serotoninérgico<sup>69</sup>.

El mejor predictor de respuesta positiva a este tratamiento es la variación diurna del humor con empeoramiento matutino y mejoría vespertina, característica de la depresión con síntomas melancólicos<sup>70</sup>, aunque su eficacia no está restringida a este subtipo depresivo.

Como principal desventaja y contrapartida a la respuesta antidepresiva casi inmediata en pacientes respondedores se encuentra la escasa duración de los resultados; en el 50-80 % de los pacientes que responden a privación de sueño reaparecen los síntomas total o parcialmente de forma temprana. Para evitar o atenuar estas recaídas tempranas, en pacientes respondedores, se recomiendan varias estrategias entre las que se encuentran la asociación con fármacos antidepresivos, eutimizantes, tratamiento con luz brillante<sup>70</sup> o modificaciones en los horarios del sueño para inducir un avance de fase<sup>71</sup>.



El mecanismo de acción íntimo de la PST es desconocido, si bien se han implicado cambios en la actividad de monoaminas cerebrales en modelos animales con incrementos de la actividad serotoninérgica en las neuronas del rafe<sup>72</sup> y en los receptores dopaminérgicos del núcleo estriado<sup>73</sup>.

#### *Terapia con luz brillante*

El tratamiento con luz brillante ha sido estudiado principalmente en pacientes depresivos que muestran un patrón estacional en sus recurrencias depresivas, preferentemente en otoño e invierno, con remisión (o viraje a hipomanía/manía en el caso de la depresión bipolar) durante los meses de primavera y verano. Este cuadro clínico se conoce como TAE<sup>74</sup> y con frecuencia se asocia síntomas depresivos atípicos como incremento del apetito con avidez por alimentos ricos en carbohidratos, incremento de peso e hipersomnia que son, a su vez, predictores de buena respuesta a la luz<sup>75</sup>. La terapia con luz brillante se recomienda como tratamiento de primera línea en el TAE<sup>76</sup>, con tasas de respuesta del 60 % al 90 %. Por el contrario, el papel de la terapia con luz en las depresiones no estacionales no está tan bien establecido. Sin embargo, los resultados de estudios recientes avalan su eficacia en depresión mayor sin patrón estacional como tratamiento coadyuvante del tratamiento antidepresivo farmacológico potenciando su eficacia<sup>77</sup> y acelerando la respuesta a inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS)<sup>78</sup>.

La luz es el principal *zeitgeber* para el acoplamiento de los ritmos circadianos en humanos de forma que sus efectos antidepresivos se han relacionado con la capacidad de inducir cambios de posición de fase interna. La exposición a la luz brillante por la mañana produce avances de fases en los ritmos circadianos, mientras que la exposición vespertina provoca retrasos de fase<sup>79</sup>. La aplicación por la mañana temprano ha demostrado ser superior en cuanto a eficacia antidepresiva en los pacientes con TAE<sup>80</sup>. El tratamiento consiste en la exposición a 2.000-10.000 lux durante 30-120 min/día y la duración del mismo se establece en función de la respuesta terapéutica, habitualmente entre 2 y 4 semanas.

#### *Terapia del ritmo social e interpersonal*

La terapia del ritmo social e interpersonal (TRSIP) fue diseñada para el tratamiento tanto agudo como de mantenimiento del trastorno bipolar, con especial énfasis en la prevención de recurrencias tanto maniformes como depresivas<sup>81</sup>. Se focaliza en la intervención sobre los principales factores asociados a las recurrencias de episodios afectivos, que serían la falta de adhesión al tratamiento farmacológico, los acontecimientos vitales estresantes y el desajuste de los ritmos sociales. La TRSIP se basa en la hipótesis de los *zeitgebers* sociales en los trastornos del humor; ésta subraya la relación entre los acontecimientos vitales, tanto estresantes como positivos, que supongan un cambio marcado en las

rutinas cotidianas y cambios en los ritmos biológicos. De forma que, una disrupción en las rutinas diarias afectaría negativamente a la función fisiológica del sistema circadiano encargado de mantener adecuadamente sincronizados los ritmos de sueño-vigilia, apetito, alimentación, energía y nivel de alerta, que son distintivos de los estados de eutimia. Los individuos vulnerables a padecer un trastorno del humor tendrían dificultades en adaptarse a modificaciones en los ritmos circadianos, de hecho cambios en las rutinas diarias, fundamentalmente del ciclo sueño-vigilia, se han asociado al desencadenamiento de episodios afectivos<sup>82</sup>. Por lo tanto, los esfuerzos encaminados a estabilizar los ritmos sociales deberían ser una parte importante del tratamiento. La TRSIP se ha mostrado eficaz en la reducción del riesgo de recurrencias en el trastorno bipolar<sup>83</sup> y se ha asociado con una reducción significativa en las tentativas suicidas en pacientes con trastorno bipolar<sup>84</sup>. La TRSIP comprende tres estrategias complementarias: la psicoeducación, la terapia del ritmo social (TRS) y la terapia interpersonal (TIP) que, en conjunto ayudan al paciente a alcanzar un mejor control sobre sus estados de ánimo afrontando de manera más eficaz sus relaciones interpersonales, llevando una vida más ordenada con especial hincapié en el mantenimiento de rutinas regulares y anticipando los eventuales cambios en estas rutinas para poder aplicar una serie de estrategias encaminadas a mejorar la adaptación a los mismos. El pilar de la TRS es un autorregistro semanal (social rhythm metric, SRM) que se utiliza como medida diagnóstica, de evaluación de eficacia del tratamiento y como herramienta terapéutica. Los pacientes completan semanalmente un formulario en el que registran los horarios en los que realizan cada una de las siguientes actividades cotidianas: levantarse, el primer contacto que tienen con otra persona, el inicio de las ocupaciones diarias (trabajo, escuela, etc.), la comida principal del día e irse a dormir. En paralelo evalúan el grado de implicación de otras personas en estas actividades, así como los estados de ánimo y niveles de energía que asocian a cada una de estas situaciones. Este instrumento permite identificar las conexiones entre la estabilidad o inestabilidad de los ritmos y los estados de ánimo y así reconocer qué alteraciones en las rutinas pueden conducir a alteraciones en el estado de ánimo y viceversa, con la finalidad de implementar habilidades para restituir la normalidad en los ritmos circadianos y el estado psicopatológico.

#### **Fármacos antidepresivos y tratamiento de los ritmos circadianos**

La cronofarmacología supone la existencia de una vinculación entre la acción de un medicamento y los ritmos circadianos del organismo. Se consideran agentes cronobióticos aquellas sustancias capaces de afectar el funcionamiento del sistema circadiano. Desde la década de 1970 se conoce que las sales de litio, tratamiento de primera línea en el trastorno bipolar y potenciador eficaz del tratamiento antidepresivo en la depresión unipolar, alargan el período circadiano en plantas<sup>85</sup>. Estos efectos sobre el sistema circadiano también se han de-

mostrado en humanos<sup>86</sup>, incluso a nivel de neuronas individuales en los NSQ<sup>87</sup>. Las propiedades sobre los ritmos circadianos del litio se han atribuido a la inhibición de la glucógeno-sintetasa-kinasa (GSK3 $\beta$ )<sup>88</sup>, que a su vez modula la actividad de varios componentes del reloj molecular<sup>89</sup>. En cambio, los datos referentes a las propiedades cronobióticas de los fármacos antidepresivos son más controvertidos<sup>90</sup>. Estudios recientes indican que la fluoxetina produce avances de fase en la actividad circadiana de forma similar a la aplicación de luz brillante por la mañana<sup>48</sup>. Este dato está respaldado por otros que indican que los NSQ reciben inervación de neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe<sup>91</sup> y que la aplicación local de agonistas de receptores serotoninérgicos en los NSQ produce avances de fase de la actividad circadiana<sup>92</sup>.

Los antidepresivos de uso común en la actualidad cuentan con toda una serie de limitaciones, entre las que se encuentran una demora en el inicio de su acción de varias semanas, efectos indeseables diversos y síntomas asociados a su discontinuación o retirada, lo que afecta a la correcta cumplimentación del tratamiento<sup>93</sup>. Efectos secundarios como visión borrosa, estreñimiento, mareos, boca seca, temblores y dificultades miccionales son más frecuentes con antidepresivos tricíclicos (ADT) que con ISRS, mientras que síntomas como náuseas, cefalea, incremento del ritmo deposicional e insomnio son más frecuentes con ISRS<sup>94</sup>, en cambio los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN) presentarían un perfil de efectos secundarios intermedio aunque son mejor tolerados que los ADT. Con el tratamiento antidepresivo a largo plazo con frecuencia aparecen problemas de disfunción sexual, ganancia de peso, alteraciones del sueño, fatiga, apatía y síntomas cognitivos que limitan la calidad de vida y el funcionamiento social de los pacientes<sup>95</sup>.

Las alteraciones del sueño constituyen uno de los síntomas más prevalentes de la depresión. En general, tanto las medidas polisomnográficas como las impresiones subjetivas acerca de la calidad del sueño en pacientes depresivos mejoran tras 3 o 4 semanas de tratamiento antidepresivo eficaz<sup>25</sup>. Varias clases de antidepresivos alteran la arquitectura fisiológica del sueño, estos efectos son fundamentalmente sobre el sueño REM<sup>96</sup>, sin embargo su influencia sobre el sueño de ondas lentas, claramente afectado en la depresión, es más controvertido. Los efectos más consistentes sobre el sueño de la mayoría de antidepresivos, incluyendo ADT e ISRS, comprenden la supresión del sueño REM e incrementos en el inicio de la latencia de sueño REM<sup>97,98</sup>. Algunos antidepresivos con actividad antagonista de receptores 5-HT<sub>2c</sub> como mianserina, mirtazapina, nefazodona y trazodona promueven el inicio y continuidad del sueño<sup>99</sup>, aunque también afectan en mayor o menor medida a la vía histaminérgica, lo que puede producir excesiva somnolencia diurna y una repercusión ponderal significativa. Los ISRS y ISRSN actuales no tienen un efecto sobre las alteraciones del sueño al inicio del tratamiento e incluso pueden empeorar el insomnio, lo que conlleva que con frecuencia se asocien benzodiazepinas e hipnóticos al tratamiento<sup>25</sup>. Por otro lado, casi el 50% de los pacientes depresivos no alcanzan la remi-

sión completa de los síntomas tras dos ensayos de tratamiento en monoterapia, dos tercios remiten tras la implementación de cuatro estrategias terapéuticas, mientras que un tercio permanecen sintomáticos<sup>100</sup>. Estas modestas cifras de eficacia junto con los efectos indeseables señalados ponen de manifiesto la necesidad de nuevos tratamientos que superen todas estas limitaciones. Esto ha hecho que se hayan desarrollado nuevos fármacos con mecanismos de acción alternativos a los de los antidepresivos más utilizados en la práctica clínica como son los ISRS, ISRSN y ADT.

La actuación sobre la vía melatonérgica supone una novedosa aproximación en el tratamiento de la depresión, incidiendo sobre el funcionalismo del sistema circadiano con el objetivo de normalizar su actividad. La melatonina tiene efectos cronobióticos, de forma que su administración externa es capaz de encarrillar el marcapasos circadiano de forma inversa a la acción de la luz. Su acción difiere en función de la hora de administración, produciendo, al atardecer, un avance de fase del sistema circadiano y al amanecer un retraso<sup>101</sup>. La melatonina ha demostrado ser útil en el tratamiento de algunos trastornos circadianos como el *jet-lag* o las alteraciones del sueño asociadas al trabajo en turnos rotatorios, pero carece de eficacia antidepresiva, lo que se ha atribuido a su vida media extremadamente corta. La agomelatina es un nuevo antidepresivo con actividad agonista de los receptores melatonérgicos MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub> y antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2c</sub><sup>102,103</sup>, que ha demostrado eficacia en el tratamiento del trastorno depresivo mayor en varios ensayos clínicos controlados<sup>104-106</sup>. La agomelatina es un fármaco actualmente aprobado por la Agencia Española del Medicamento para el tratamiento de la depresión con efectos robustos sobre el sistema circadiano, de manera que ha demostrado resincronizar los ritmos circadianos en modelos preclínicos de depresión<sup>107</sup>, inducir avances de fase de varios ritmos circadianos en individuos sanos<sup>108</sup> y restituir el patrón de sueño en sujetos depresivos mediante la distribución del sueño de ondas lentas en los primeros ciclos sin suprimir el sueño REM<sup>109</sup>. Más allá de los efectos sobre el sistema circadiano a través de la acción agonista sobre los receptores melatonérgicos y sobre el receptor 5HT<sub>2c</sub> en el núcleo supraquiasmático, el antagonismo sobre receptores 5-HT<sub>2c</sub> estimula la transmisión noradrenérgica y dopaminérgica a nivel prefrontal y mesolímbico, por lo que la agomelatina también difiere de los ISRS e ISRSN en cuanto a su actividad sobre la vía serotoninérgica. Por ello, la agomelatina no cuenta con los efectos secundarios típicamente asociados al uso de ISRS, tiene un efecto neutro sobre el peso y la función sexual mientras que muestra efectos favorables sobre el sueño incrementando la calidad del mismo de forma temprana sin producir somnolencia diurna<sup>110</sup>. Así, la combinación de eficacia antidepresiva con beneficios adicionales sobre el sueño desde las fases tempranas del tratamiento y un excelente perfil de tolerabilidad suponen una clara ventaja sobre los fármacos antidepresivos que disponemos en la actualidad, subrayando el éxito del sistema circadiano como diana terapéutica en el tratamiento de la depresión.

## CONCLUSIONES

En las últimas décadas se han generado una gran cantidad de datos clínicos y biológicos que ponen de manifiesto como alteraciones en los ritmos circadianos desempeñan un importante papel en la fisiopatología y la expresión sintomática de la depresión. Sin embargo, en la compleja relación entre el marcapasos endógeno y la aparición de sintomatología depresiva permanecen cuestiones por resolver. Las mejoras substanciales de algunos pacientes depresivos tras la aplicación de intervenciones terapéuticas basadas en la manipulación de los ritmos circadianos sugieren que las anomalías circadianas que muestran estos pacientes pueden ser determinantes en la respuesta al tratamiento. Sin embargo, el desarrollo y aplicación de terapias encaminadas a corregir las alteraciones del sistema circadiano presentes en la depresión clínica ha recibido poca consideración hasta la actualidad. Las terapias no farmacológicas que actúan sobre el sistema circadiano en el tratamiento de la depresión están poco extendidas en la práctica clínica diaria en nuestro medio. Un factor que explica la escasa aplicación de estas intervenciones cronoterapéuticas, como la privación de sueño o la terapia con luz brillante, puede ser su eficacia transitoria, lo que obligaría a mantenerlas en el tiempo, con las dificultades de aplicación que ello supone en determinados ámbitos asistenciales. Otro aspecto a considerar es la eficacia preferente de la terapia lumínica en determinados subtipos depresivos, como la depresión estacional, lo que posiblemente ha limitado su aplicación en otros cuadros depresivos. Igualmente, un abordaje psicoconductual como la terapia del ritmo social e interpersonal está globalmente infrautilizada en la práctica diaria aunque con una aplicación preferente en el trastorno bipolar, no obstante, los datos que avalan su utilidad en la prevención de recurrencias depresivas subrayan la importancia de la generalización de su uso. El rápido incremento de conocimientos acerca del sustrato molecular del sistema circadiano que se ha producido en los últimos años ofrece nuevas y prometedoras oportunidades para el desarrollo de alternativas terapéuticas de cara a afrontar los retos que sigue presentando hoy en día el tratamiento de la depresión, incluyendo agentes que actúen modificando la expresión de genes pertenecientes a la maquinaria molecular circadiana. En este sentido, es necesario optimizar las tasas de respuesta y remisión que se alcanzan con los antidepresivos de uso común en la actualidad, su rapidez de acción y mejorar su tolerabilidad, fundamentalmente en cuanto a los efectos sobre el sueño, la función sexual y el equilibrio ponderal. Todo ello redundará en el incremento de la adhesión al tratamiento tanto en la fase aguda como en el mantenimiento para la prevención de recaídas y recurrencias, con el consecuente beneficio para los pacientes depresivos. La disponibilidad de un fármaco anti-depresivo de probada eficacia y excelente tolerabilidad cuyo mecanismo de acción actúa directamente sobre el sistema circadiano, como agomelatina, garantizará la aplicación y extensión del abordaje específico de las alteraciones de los ritmos biológicos presentes en la depresión en la práctica clínica habitual.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado en parte por el Instituto de Salud Carlos III: Centro de Investigación en Red de Salud Mental (CIBERSAM) y PI050960.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004;184:386-92.
2. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004;420:21-7.
3. Hastings M. The vertebrate clock: localisation, connection and entrainment. In: Redfern P, Lemmer B, editors. *Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms*. Berlin: Springer-Verlag; 1997.
4. Reppert SM, Weaver DR. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annu Rev Physiol* 2001;63:647-76.
5. Abe H, Honma S, Namihira M, Masubuchi S, Ikeda M, Ebihara S, et al. Clock gene expressions in the suprachiasmatic nucleus and other areas of the brain during rhythm splitting in CS mice. *Brain Res Mol Brain Res* 2001;87(1):92-9.
6. Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H, Sakaki Y, Menaker M. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science* 2001;291(5503):490-3.
7. Rietveld WJ, Minors DS, Waterhouse JM. Circadian rhythms and masking: an overview. *Chronobiol Int* 1993;10(4):306-12.
8. Arendt J. Importance and relevance of melatonin to human biological rhythms. *J Neuroendocrinol* 2003;15(4):427-31.
9. Folkard S, Wever RA, Wildgruber CM. Multi-oscillatory control of circadian rhythms in human performance. *Nature* 1983;305(5931):223-6.
10. Strubbe JH, van Dijk G. The temporal organization of ingestive behaviour and its interaction with regulation of energy balance. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26(4):485-98.
11. Shea SA, Hilton MF, Orlova C, Ayers RT, Mantzoros CS. Independent circadian and sleep/wake regulation of adipokines and glucose in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2537-44.
12. Hamilton M. Frequency of symptoms in melancholia (depressive illness). *Br J Psychiatry* 1989;154:201-6.
13. Middelhoff H. Tagesrhythmische Schwankungen bei endogen Depressiven im symptomfreien Intervall und Während der Phase. *Arch Psychiatrie Nervenkr* 1967;209:315-39.
14. Morris DW, Rush AJ, Jain S, Fava M, Wisniewski SR, Balasubramani GK, et al. Diurnal mood variation in outpatients with major depressive disorder: implications for DSM-V from an analysis of the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Study data. *J Clin Psychiatry* 2007;68(9):1339-47.
15. Porterfield T, Cook M, Deary IJ, Ebmeier KP. Neuropsychological function and diurnal variation in depression. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997;19(6):906-13.
16. Moffoot AP, O'Carroll RE, Bennie J, Carroll S, Dick H, Ebmeier KP, et al. Diurnal variation of mood and neuropsychological function in major depression with melancholia. *J Affect Disord* 1994;32(4):257-69.



17. Rusting CL, Larsen RJ. Diurnal patterns of unpleasant mood: associations with neuroticism, depression, and anxiety. *J Pers* 1998;66(1):85-103.
18. Reinink E, Bouhuys AL, Gordijn MC, Van Den Hoofdakker RH. Prediction of the antidepressant response to total sleep deprivation of depressed patients: longitudinal versus single day assessment of diurnal mood variation. *Biol Psychiatry* 1993;34(7):471-81.
19. Haug HJ. Prediction of sleep deprivation outcome by diurnal variation of mood. *Biol Psychiatry* 1992;31(3):271-8.
20. Carpenter LL, Kupfer DJ, Frank E. Is diurnal variation a meaningful symptom in unipolar depression? *J Affect Disord* 1986;11(3):255-64.
21. Joyce PR, Porter RJ, Mulder RT, Luty SE, McKenzie JM, Miller AL, et al. Reversed diurnal variation in depression: associations with a differential antidepressant response, tryptophan: large neutral amino acid ratio and serotonin transporter polymorphisms. *Psychol Med* 2005;35(4):511-7.
22. Armitage R. Sleep and circadian rhythms in mood disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007(433):104-15.
23. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry* 1996;39(6):411-8.
24. Perlis ML, Giles DE, Buysse DJ, Tu X, Kupfer DJ. Self-reported sleep disturbance as a prodromal symptom in recurrent depression. *J Affect Disord* 1997;42(2-3):209-12.
25. Lam RW. Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21(Suppl. 1):S25-9.
26. Wehr TA, Wirz-Justice A, Goodwin FK, Duncan W, Gillin JC. Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. *Science* 1979;206(4419):710-3.
27. Wichniak A, Riemann D, Kiemen A, Voderholzer U, Jernajczyk W. Comparison between eye movement latency and REM sleep parameters in major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000;250(1):48-52.
28. Avery DH, Wildschiodtz G, Rafaelsen OJ. Nocturnal temperature in affective disorder. *J Affect Disord* 1982;4(1):61-71.
29. Daimon K, Yamada N, Tsujimoto T, Shioiri T, Hanada K, Takahashi S. Effects of phototherapy on circadian rhythms of body temperature in affective disorders. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992;46(1):240.
30. Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Alcala AA, Haskett RF, et al. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38(1):15-22.
31. Halbreich U, Asnis GM, Shindldecker R, Zumoff B, Nathan RS. Cortisol secretion in endogenous depression. I. Basal plasma levels. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42(9):904-8.
32. Rubin RT, Poland RE, Lesser IM, Winston RA, Blodgett AL. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. I. Cortisol secretory dynamics in patients and matched controls. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44(4):328-36.
33. Beck-Friis J, Ljunggren JG, Thoren M, von Rosen D, Kjellman BF, Wetterberg L. Melatonin, cortisol and ACTH in patients with major depressive disorder and healthy humans with special reference to the outcome of the dexamethasone suppression test. *Psychoneuroendocrinology* 1985;10(2):173-86.
34. Linkowski P, Mendlewicz J, Kerkhofs M, Leclercq R, Golstein J, Brasseur M, et al. 24-hour profiles of adrenocorticotropin, cortisol, and growth hormone in major depressive illness: effect of antidepressant treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65(1):141-52.
35. Carroll BJ, Cassidy F, Naftolowitz D, Tatham NE, Wilson WH, Iranmanesh A, et al. Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007(433):90-103.
36. Wichers MC, Myin-Germeys I, Jacobs N, Kenis G, Derom C, Vlietinck R, et al. Susceptibility to depression expressed as alterations in cortisol day curve: a cross-twin, cross-trait study. *Psychosom Med* 2008;70(3):314-8.
37. Weeke A, Weeke J. The 24-hour pattern of serum TSH in patients with endogenous depression. *Acta Psychiatr Scand* 1980;62(1):69-74.
38. Bartalena L, Placidi GF, Martino E, Falcone M, Pellegrini L, Dell'Osso L, et al. Nocturnal serum thyrotropin (TSH) surge and the TSH response to TSH-releasing hormone: dissociated behavior in untreated depressives. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(3):650-5.
39. Peteranderl C, Antonijevic IA, Steiger A, Murck H, Held K, Frieboes RM, et al. Nocturnal secretion of TSH and ACTH in male patients with depression and healthy controls. *J Psychiatr Res* 2002;36(3):189-96.
40. Souetre E, Salvati E, Pringuey D, Krebs B, Plasse Y, Darcourt G. The circadian rhythm of plasma thyrotropin in depression and recovery. *Chronobiol Int* 1986;3(3):197-205.
41. Schilkkrut R, Chandra O, Osswald M, Ruther E, Baafusser B, Matusek. Growth hormone release during sleep and with thermal stimulation in depressed patients. *Neuropsychobiology* 1975;1(2):70-9.
42. Fiasche R, Fideleff HL, Moiseowicz J, Frieder P, Pagano SM, Holland M. Growth hormone neurosecretory dysfunction in major depressive illness. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20(7):727-33.
43. Brown R, Kocsis JH, Caroff S, Amsterdam J, Winokur A, Stokes PE, et al. Differences in nocturnal melatonin secretion between melancholic depressed patients and control subjects. *Am J Psychiatry* 1985;142(7):811-6.
44. Souetre E, Salvati E, Belugou JL, Pringuey D, Candito M, Krebs B, et al. Circadian rhythms in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. *Psychiatry Res* 1989;28(3):263-78.
45. Wehr TA, Goodwin FK, Wirz-Justice A, Breitmaier J, Craig C. 48-hour sleep-wake cycles in manic-depressive illness: naturalistic observations and sleep deprivation experiments. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39(5):559-65.
46. Wirz-Justice A. Circadian rhythms in mammalian neurotransmitter receptors. *Prog Neurobiol* 1987;29(3):219-59.
47. Morin LP. Serotonin and the regulation of mammalian circadian rhythmicity. *Ann Med* 1999;31(1):12-33.
48. Sprouse J, Braselton J, Reynolds L. Fluoxetine modulates the circadian biological clock via phase advances of suprachiasmatic nucleus neuronal firing. *Biol Psychiatry* 2006;60(8):896-9.
49. Uz T, Ahmed R, Akhisaroglu M, Kurtuncu M, Imbesi M, Dirim Arslan A, et al. Effect of fluoxetine and cocaine on the expression of clock genes in the mouse hippocampus and striatum. *Neuroscience* 2005;134(4):1309-16.
50. Dahl K, Avery DH, Lewy AJ, Savage MV, Brengelmann GL, Larsen LH, et al. Dim light melatonin onset and circadian temperature during a constant routine in hypersomnic winter depression. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88(1):60-6.

51. Wehr TA, Wirz-Justice A. Circadian rhythm mechanisms in affective illness and in antidepressant drug action. *Pharmacopsychiatry* 1982;15(1):31-9.
52. Koenigsberg HW, Teicher MH, Mitropoulou V, Navalta C, New AS, Trestman R, et al. 24-h Monitoring of plasma norepinephrine, MHPG, cortisol, growth hormone and prolactin in depression. *J Psychiatr Res* 2004;38(5):503-11.
53. Terman M, Terman JS, Ross DC. A controlled trial of timed bright light and negative air ionization for treatment of winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(10):875-82.
54. Borbely AA, Wirz-Justice A. Sleep, sleep deprivation and depression. A hypothesis derived from a model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982;1(3):205-10.
55. Ashman SB, Monk TH, Kupfer DJ, Clark CH, Myers FS, Frank E, et al. Relationship between social rhythms and mood in patients with rapid cycling bipolar disorder. *Psychiatry Res* 1999;86(1):1-8.
56. Stetler C, Dickerson SS, Miller GE. Uncoupling of social zeitgebers and diurnal cortisol secretion in clinical depression. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29(10):1250-9.
57. Cermakian N, Boivin DB. A molecular perspective of human circadian rhythm disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 2003;42(3):204-20.
58. Johansson C, Willeit M, Smedh C, Ekholm J, Paunio T, Kieseppa T, et al. Circadian clock-related polymorphisms in seasonal affective disorder and their relevance to diurnal preference. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(4):734-9.
59. Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Barbini B, Lorenzi C, Campori E, et al. Influence of CLOCK gene polymorphism on circadian mood fluctuation and illness recurrence in bipolar depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;123B(1):23-6.
60. Serretti A, Cusin C, Benedetti F, Mandelli L, Pirovano A, Zanardi R, et al. Insomnia improvement during antidepressant treatment and CLOCK gene polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;137B(1):36-9.
61. Benedetti F, Bernasconi A, Lorenzi C, Pontiggia A, Serretti A, Colombo C, et al. A single nucleotide polymorphism in glycogen synthase kinase 3-beta promoter gene influences onset of illness in patients affected by bipolar disorder. *Neurosci Lett* 2004;355(1-2):37-40.
62. Benedetti F, Dallaspezia S, Fulgosi MC, Lorenzi C, Serretti A, Barbini B, et al. Actimetric evidence that CLOCK 3111 T/C SNP influences sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144B(5):631-5.
63. Benedetti F, Serretti A, Pontiggia A, Bernasconi A, Lorenzi C, Colombo C, et al. Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-beta -50 T/C SNP. *Neurosci Lett* 2005;376(1):51-5.
64. McClung CA. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther* 2007;114(2):222-32.
65. Shi J, Wittke-Thompson JK, Badner JA, Hattori E, Potash JB, Willour VL, et al. Clock genes may influence bipolar disorder susceptibility and dysfunctional circadian rhythm. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B(7):1047-55.
66. Mansour HA, Wood J, Logue T, Chowdari KV, Dayal M, Kupfer DJ, et al. Association study of eight circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia. *Genes Brain Behav* 2006;5(2):150-7.
67. Nievergelt CM, Kripke DF, Barrett TB, Burg E, Remick RA, Sadvnick AD, et al. Suggestive evidence for association of the circadian genes PERIOD3 and ARNTL with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141B(3):234-41.
68. Wu JC, Bunney WE. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry* 1990;147(1):14-21.
69. Benedetti F, Barbini B, Lucca A, Campori E, Colombo C, Smeraldi E. Sleep deprivation hastens the antidepressant action of fluoxetine. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997;247(2):100-3.
70. Giedke H, Schwarzler F. Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Med Rev* 2002;6(5):361-77.
71. Riemann D, Konig A, Hohagen F, Kiemen A, Voderholzer U, Backhaus J, et al. How to preserve the antidepressive effect of sleep deprivation: A comparison of sleep phase advance and sleep phase delay. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249(5):231-7.
72. Gardner JP, Fornal CA, Jacobs BL. Effects of sleep deprivation on serotonergic neuronal activity in the dorsal raphe nucleus of the freely moving cat. *Neuropsychopharmacology* 1997;17(2):72-81.
73. Zwicker AP, Calil HM. The effects of REM sleep deprivation on striatal dopamine receptor sites. *Pharmacol Biochem Behav* 1986;24(4):809-12.
74. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41(1):72-80.
75. Terman M, Amira L, Terman JS, Ross DC. Predictors of response and nonresponse to light treatment for winter depression. *Am J Psychiatry* 1996;153(11):1423-9.
76. Lam RW, Gorman CP, Blashko C, Bowen RC, Morehouse RL, Hasey G. *Canadian Consensus Guidelines for the Treatment of Seasonal Affective Disorder*. Vancouver: Clinical and Academic Publishing; 1999.
77. Martiny K. Adjunctive bright light in non-seasonal major depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004;425:7-28.
78. Benedetti F, Colombo C, Pontiggia A, Bernasconi A, Florita M, Smeraldi E. Morning light treatment hastens the antidepressant effect of citalopram: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2003;64(6):648-53.
79. Wirz-Justice A, Benedetti F, Berger M, Lam RW, Martiny K, Terman M, et al. Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders. *Psychol Med* 2005;35(7):939-44.
80. Terman JS, Terman M, Lo ES, Cooper TB. Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(1):69-75.
81. Frank E. *Treating Bipolar Disorder: A Clinician's Guide To Interpersonal and Social Rhythm Therapy*. New York: Guilford Press; 2005.
82. Malkoff-Schwartz S, Frank E, Anderson BP, Hlastala SA, Luther JF, Sherrill JT, et al. Social rhythm disruption and stressful life events in the onset of bipolar and unipolar episodes. *Psychol Med* 2000;30(5):1005-16.
83. Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz HA, Fagioli AM, et al. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(9):996-1004.
84. Rucci P, Frank E, Kostelnik B, Fagioli A, Mallinger AG, Swartz HA, et al. Suicide attempts in patients with bipolar I disorder during acute and maintenance phases of intensive treatment with phar-

- macotherapy and adjunctive psychotherapy. *Am J Psychiatry* 2002;159(7):1160-4.
85. Engelmann W. Lithium slows down the Kalanchoe clock. *Z Naturforsch [B]* 1972;27(4):477.
86. Johnsson A, Engelmann W, Pflug B, Klemke W. Influence of lithium ions on human circadian rhythms. *Z Naturforsch* 1980;35(5-6):503-7.
87. Abe M, Herzog ED, Block GD. Lithium lengthens the circadian period of individual suprachiasmatic nucleus neurons. *Neuroreport* 2000;11(14):3261-4.
88. Padiath QS, Paranjpe D, Jain S, Sharma VK. Glycogen synthase kinase 3beta as a likely target for the action of lithium on circadian clocks. *Chronobiol Int* 2004;21(1):43-55.
89. Iitaka C, Miyazaki K, Akaike T, Ishida N. A role for glycogen synthase kinase-3beta in the mammalian circadian clock. *J Biol Chem* 2005;280(33):29397-402.
90. Duncan WC, Jr. Circadian rhythms and the pharmacology of affective illness. *Pharmacol Ther* 1996;71(3):253-312.
91. Dudley TE, Dinardo LA, Glass JD. In vivo assessment of the mid-brain raphe nuclear regulation of serotonin release in the hamster suprachiasmatic nucleus. *J Neurophysiol* 1999;81(4):1469-77.
92. Ehlen JC, Grossman GH, Glass JD. In vivo resetting of the hamster circadian clock by 5-HT7 receptors in the suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci* 2001;21(14):5351-7.
93. Lader M. Limitations of current medical treatments for depression: disturbed circadian rhythms as a possible therapeutic target. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17(12):743-55.
94. Williams JW, Jr., Mulrow CD, Chiquette E, Noel PH, Aguilar C, Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med* 2000;132(9):743-56.
95. Cassano P, Fava M. Tolerability issues during long-term treatment with antidepressants. *Ann Clin Psychiatry* 2004;16(1):15-25.
96. Vogel GW, Buffenstein A, Minter K, Hennessey A. Drug effects on REM sleep and on endogenous depression. *Neurosci Biobehav Rev* 1990;14(1):49-63.
97. Sonntag A, Rothe B, Guldner J, Yassouridis A, Holsboer F, Steiger A. Trimipramine and imipramine exert different effects on the sleep EEG and on nocturnal hormone secretion during treatment of major depression. *Depression* 1996;4(1):1-13.
98. Wilson SJ, Bell C, Coupland NJ, Nutt DJ. Sleep changes during long-term treatment of depression with fluvoxamine--a home-based study. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;149(4):360-5.
99. Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs* 2005;65(7):927-47.
100. Rush AJ. Limitations in efficacy of antidepressant monotherapy. *J Clin Psychiatry* 2007;68 (Suppl.10):8-10.
101. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *Febs J* 2006;273(13):2813-38.
102. Audinot V, Mailliet F, Lahaye-Brasseur C, Bonnaud A, Le Gall A, Amosse C, et al. New selective ligands of human cloned melatonin MT1 and MT2 receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2003;367(6):553-61.
103. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine2C receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306(3):954-64.
104. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16(2):93-100.
105. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(3):329-33.
106. Olie JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT2C antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10(5):661-73.
107. Armstrong SM, McNulty OM, Guardiola-Lemaitre B, Redman JR. Successful use of S20098 and melatonin in an animal model of delayed sleep-phase syndrome (DSPS). *Pharmacol Biochem Behav* 1993;46(1):45-9.
108. Krauchi K, Cajochen C, Mori D, Graw P, Wirz-Justice A. Early evening melatonin and S-20098 advance circadian phase and nocturnal regulation of core body temperature. *Am J Physiol* 1997;272(4 Pt 2):R1178-88.
109. Quera Salva MA, Vanier B, Laredo J, Hartley S, Chapotot F, Moulin C, et al. Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10(5):691-6.
110. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2007;68(11):1723-32.