

OPTIMIZANDO EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES DEPRIMIDOS

Depresión y ritmos circadianos: relación farmacológica. El papel de la agomelatina

Depression and circadian rhythms: pharmacological relationship. The role of agomelatine

Cecilio Álamo* y Francisco López-Muñoz

Departamento de Farmacología, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

Introducción

Durante los últimos 50 años, la hipótesis monoaminérgica de la depresión ha dominado el campo de la investigación y, sobre todo, del tratamiento de los trastornos depresivos. En la década de los cincuenta del siglo pasado se descubrieron las propiedades antidepresivas de la iproniazida y de la imipramina, que dieron paso a 2 familias de antidepresivos de gran trascendencia: los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) y de los antidepresivos tricíclicos (ADT), respectivamente^{1,2}. A partir de 1970 fueron apareciendo nuevos antidepresivos heterocíclicos, denominados en aquella época "antidepresivos atípicos" o de "segunda generación" (maprotilina, mianserina, trazodona, viloxazina, nomifensina) que, pese a las expectativas iniciales, constituyeron una aportación terapéutica que, salvo matices, no superó a la que se había conseguido con los antidepresivos clásicos. A finales de la década de los ochenta del pasado siglo, tras el fracaso inicial de zimelidina por estar relacionada con el síndrome de Guillain-Barré, surge una nueva familia de antidepresivos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), liderados por la fluoxetina, que destacaron por su gran utilización y aceptación. Posteriormente, llegan al arsenal antidepresivo los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina, como la venlafaxina y más recientemente la duloxetina, los bloqueadores de re-

ceptores aminérgicos presinápticos, cuyo prototipo es la mirtazapina, y los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina, cuyo único representante es la reboxetina³. Todos ellos, incluida la mirtazapina, siguen empleando el mismo mecanismo de acción que los antidepresivos clásicos, como es la modulación de la transmisión monoaminérgica a nivel sináptico^{4,5}.

Es posible que el hecho de que todos estos agentes exploren mecanismos monoaminérgicos condicione sus particularidades terapéuticas, como su retraso en el inicio del efecto, siempre más de 2 semanas, y su falta de eficacia en aproximadamente el 30% de los pacientes. En este sentido, el avance real aportado por los nuevos agentes se ha basado, más que en una diferenciación importante desde el punto de vista de la eficacia terapéutica (algunos incluso no superan a los clásicos), en un perfil diferencial de efectos adversos. Asimismo, los nuevos antidepresivos, en especial los ISRS, han dado al profesional una mayor confianza de empleo, lo que ha facilitado el tratamiento del paciente deprimido por el médico de atención primaria⁶. Sin embargo, pese a estas ventajas, los problemas en el tratamiento del paciente depresivo no se han resuelto, por lo que se necesitan nuevos agentes que aborden el problema de la depresión desde mecanismos de acción diferenciales al de los antidepresivos "monoaminérgicos"^{5,7}.

En la actualidad, hay múltiples datos científicos, tanto en el animal de experimentación como en humanos, que avallan la participación de mecanismos no monoaminérgicos en la fisiopatología de la depresión. En este sentido, los esfuerzos por conseguir antidepresivos que produzcan sus efectos a través de mecanismos no monoaminérgicos son

*Autor para correspondencia

Correo electrónico: cecilioalamo@hotmail.com (C. Álamo).

intensos. Sin embargo, estos esfuerzos no se han acompañado de resultados satisfactorios. En efecto, la exploración de análogos de las neurotrofinas, antagonistas de la CRH, moduladores de los receptores NMDA, antagonistas de la sustancia P, todos ellos con argumentos científicos que avalan un potencial efecto antidepresivo, no han dado resultados desde el punto de vista clínico y, por tanto, no han podido ser comercializados^{4,5}.

Hay algunas posibles razones para explicar esta carencia de hallazgos. Por una parte, los modelos experimentales para el estudio de antidepresivos serotoninérgicos y noradrenérgicos no están diseñados para detectar otros mecanismos. Además, hasta el momento, carecemos en clínica de antidepresivos no aminérgicos que puedan validar dichos métodos experimentales. Por otra parte, la investigación básica, y sobre todo clínica, que debe incluir un amplio número de pacientes, junto con la elevada respuesta obtenida con placebo, en especial en estudios de corta duración, hace que el desarrollo de estos fármacos sea una empresa sumamente costosa. Todo ello condiciona que hasta ahora se haya apostado por la investigación "más predecible" de antidepresivos monoaminérgicos⁵.

Sin embargo, parece que en los próximos años algo puede empezar a cambiar. Un hito en este sentido puede venir de la mano de la agomelatina. Este agente, conocido inicialmente con las siglas S-20098, de investigación y desarrollo de la industria farmacéutica francesa Laboratoires Servier, es el primer antidepresivo, con eficacia clínica contrastada, que aborda el tratamiento de la depresión desde una perspectiva farmacológica diferente de la del resto de los agentes farmacológicos empleados hasta el momento. El mecanismo primario de este agente es su acción agonista sobre receptores de melatonina MT₁ y MT₂ y su antagonismo sobre el receptor 5-HT_{2c}, y que además presenta la capacidad de resincronizar el "reloj biológico"⁴.

Ritmos biológicos y mecanismos de control

Todos los organismos, incluyendo el ser humano, han desarrollado un sistema para la medición del tiempo, lo que les permite adaptarse a fenómenos ambientales que se repiten en forma regular constante. Estos ciclos diarios, luz, oscuridad, temperatura, etc., obligan al individuo a adaptarse ante los cambios ambientales. Es más, para una buena adaptación se requiere poder anticiparse a estos ciclos diarios, que son predecibles. Es por ello que el sujeto muestra ciclos que afectan a sus funciones fisiológicas y conductuales que resultan ser los más adecuados en la alternancia de intervalos de actividad y sueño. Estas oscilaciones, que son generadas endógenamente, se conocen como ritmos circadianos, por presentarse aproximadamente cada 24 h. Los ritmos circadianos afectan a gran cantidad de parámetros fisiológicos, como la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la temperatura corporal, la liberación de hormonas, como melatonina, cortisol, TSH, o insulina, entre otras, a la eliminación renal e incluso a la actividad enzimática del citocromo P-450. Desde el punto de vista experimental, se trabaja habitualmente evaluando las modificaciones producidas sobre el ciclo sueño-vigilia, los valores de cortisol y melatonina, la temperatura corporal y la actividad motora. Así, es posible observar

picos de liberación hormonal, como los de melatonina en las horas nocturnas y cortisol en la madrugada, seguidos de disminución en los valores a otras horas⁶.

El control circadiano está constituido por 3 componentes esenciales: un reloj biológico o marcapasos maestro, localizado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo anterior, y unas vías aferentes que informan al NSQ del mundo exterior; unas vías eferentes que son las responsables de acoplar el reloj biológico con la expresión de los cambios de las funciones o ritmos circadianos.

El NSQ es un núcleo par localizado en la región anteroventral del hipotálamo, justo por encima del quiasma óptico, formado por alrededor de 10.000 neuronas que contienen en su mayoría ácido gammaaminobutírico (GABA) y, en menor proporción, vasopresina, polipéptido vasoactivo intestinal, encefalinas, sustancia P y otros péptidos⁹. La importancia de este núcleo en el control del ritmo circadiano es fundamental. De hecho, la lesión de este núcleo produce una pérdida de los ritmos circadianos, como por ejemplo de actividad motora, ciclo sueño-vigilia, ingesta de comida y bebida, temperatura y secreción hormonal, en varias especies de mamíferos, incluido el hombre, y estos ritmos se recuperan al trasplantar tejido del NSQ¹⁰. La vía aferente de este sistema está formada por el tracto retinohipotálmico (TRH), constituido por un conjunto de axones que proyectan desde la retina hacia el hipotálamo anterior y que utilizan como neurotransmisor a los aminoácidos excitatorios glutamato y aspartato. Además, este TRH envía proyecciones al núcleo intergeniculado del tálamo, que se comunica a su vez con el NSQ a través del tracto geniculohipotálmico, liberador de neuropeptido Y y GABA. Las principales aferencias desde el NSQ se proyectan al hipotálamo anterior e hipotálamo tuberal, que a su vez se proyectan a órganos efectores. Además, el núcleo paraventricular del hipotálamo envía sus axones al sistema nervioso simpático, que a su vez inerva a la glándula pineal y controla la síntesis de la melatonina. Esta vía se activa en caso de oscuridad y libera noradrenalina sobre la pineal, la cual pone en marcha la síntesis nocturna de melatonina. La melatonina, que no tiene la capacidad de ser almacenada, se secreta de manera circadiana al torrente sanguíneo y sincroniza los ritmos de todo el organismo incluido el propio NSQ¹¹.

Además, el NSQ es controlado por vías serotoninérgicas que nacen en neuronas de los núcleos mesencefálicos del rafe y que actúan sobre receptores 5-HT₂ situados en neuronas del NSQ. La actividad de estas neuronas depende del estado de vigilia del individuo, momento en el que funcionan de forma regular. Sin embargo, la actividad serotoninérgica es lenta durante las fases de sueño lento y están silentes durante las fases del sueño REM. Se ha sugerido que esta vía actuaría en el NSQ modulando la sincronización producida por la información lumínica¹².

Todo este entramado anatomofuncional, gobernado por el marcapasos maestro localizado en el NSQ del hipotálamo anterior, va a ser el responsable de la generación de los ritmos circadianos. Hay que tener presente que la periodicidad endógena individual determinada genéticamente es ligeramente diferente del ciclo de 24 h (habitualmente es más prolongada) y precisa la sincronización diaria con este ciclo circadiano de 24 h mediante *zeitgebers* o temporizadores, que no son más que señales am-

bientales que actúan de manera repetitiva¹³. El principal *zeitgeber* del NSQ es la luz, que alcanza este núcleo desde los fotorreceptores de las células ganglionares de la retina. Otros *zeitgebers* no fóticos (el ejercicio, tal vez el sueño o la oscuridad, y los nutrientes) se han investigado menos y probablemente sean temporizadores más débiles o menos potentes que la luz. Un esquema simplificado viene recogido en la figura 1^{4,11}.

Papel de la melatonina en el control de los ritmos circadianos

La melatonina (N-acetil-5-metoxi-triptamina) es una sustancia endógena sintetizada por la glándula pineal (epífisis, en las denominaciones clásicas), mediante acetilación y posterior metilación de la serotonina¹⁴. En condiciones normales, la melatonina es sintetizada en el hombre y otros mamíferos, incluso en roedores de actividad nocturna, durante la noche, y puesto que no es almacenada se libera de forma inmediata⁸. La secreción de melatonina es inhibida por la luz percibida por la retina, que informa al NSQ, verdadero "reloj biológico circadiano", el cual, a través de una vía polisináptica, que implica al sistema nervioso simpático, inhibe la secreción de la hormona en la glándula pineal¹⁴. La melatonina actuaría, por tanto, como un "transductor neuroendocrino"¹⁵.

La melatonina es la hormona responsable de la regulación de diversos ritmos circadianos, como el ritmo sueño-vigilia, la temperatura corporal o los cambios cílicos de la presión arterial, así como los ritmos estacionales^{16,17}, por ejemplo los relacionados con la reproducción de algunos mamíferos¹⁸, y aspectos inmunológicos relacionados con la edad¹⁹. Estos efectos parecen estar mediados por la estimulación de sus receptores MT₁ y MT₂ acoplados a proteínas G^{20,21}. Además, la melatonina controla otras funciones fisiológicas, como la depuración de radicales libres²², que podrían estar bajo el control de receptores intracelulares para la melatonina o ser mediados por mecanismos no dependientes de receptores²³.

El papel de la melatonina como hormona cronobiótica es clave en el mantenimiento de los ritmos circadianos de los seres vivos. Múltiples estudios epidemiológicos ponen de manifiesto que los sujetos sometidos a perturbaciones laborales de su ritmo de luz-oscuridad son más propensos a presentar distintos tipos de patologías: alteraciones hormonales, trastornos del sueño, alteraciones alimentarias, patología cardíaca y digestiva, así como trastornos depresivos^{16,24,25}. Estos fenómenos se han achacado a la falta de secreción de melatonina por la presencia nocturna de luz¹⁷.

Alteración de los ritmos circadianos en la depresión

La gran mayoría de las enfermedades poseen componentes temporales, como se pone de manifiesto al observar que los signos y síntomas de muchas patologías varían de forma circadiana o ultradiana. Así, se han descrito picos de presión arterial entre las 12 y las 18 h, las crisis asmáticas son más frecuentes entre las 0 y las 6 h, el dolor precordial, el pico doloroso de la artritis reumatoide y las crisis de migrañas entre las 6 y las 12 h²⁶.

Si embargo, si hay una patología que pueda ser el paradigma de una relación entre sintomatología y alteraciones circadianas, creemos que ésa es la depresión. En efecto, la alteración de los ritmos circadianos del humor y del sueño son hechos integrales de los trastornos afectivos, tanto del trastorno depresivo mayor (TDM) como del trastorno bipolar, y hay evidencias de la participación de dicha disregulación en la génesis de los trastornos depresivos^{21,27}.

En este sentido, el síntoma cardinal de la depresión, el humor depresivo, suele presentar cambios regulares en su presentación a lo largo del día en los pacientes deprimidos. Además, esos cambios se suelen acompañar de modificaciones en la actividad del sujeto, capacidad de concentración, ansiedad, alteraciones del ritmo del sueño, síntomas que suelen ir en paralelo con la depresión del humor. Lo habitual es que en la mayoría de los pacientes con un cuadro depresivo melancólico o típico haya modificaciones del hu-

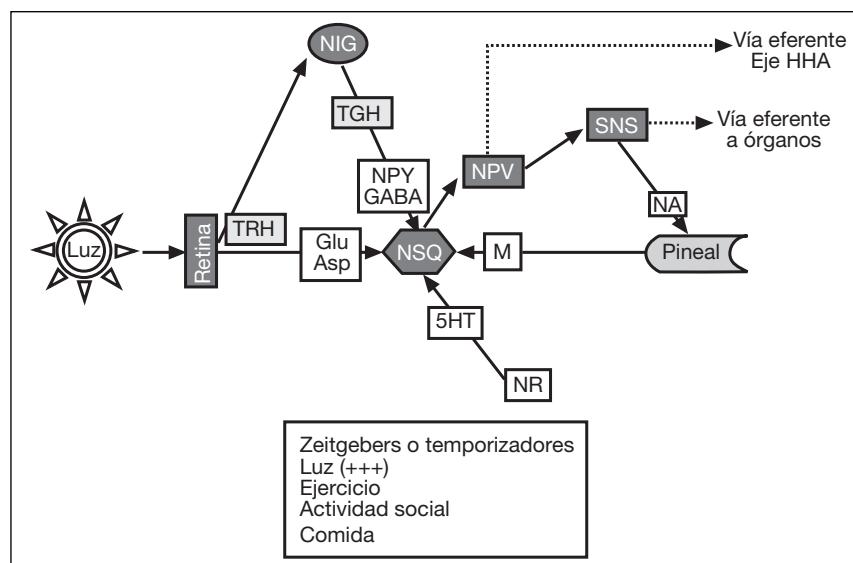


Figura 1 Representación esquemática del complejo anatomofuncional que controla los ritmos biológicos. Estructuras anatómicas: eje HHA: hipotálamo-hipofiso-adrenal; NIG: núcleo intergeniculado; NPV: núcleo paraventricular del hipotálamo; NR: núcleo del rafe; NSQ: núcleo supraquiasmático; SNS: sistema nervioso simpático; TGH: tracto genículo hipotalámico; TRH: tracto retinohipotalámico. Neurotransmisores: SHT: serotonina; Asp: aspartato; Glu: glutamato; M: melatonina; N: noradrenalina.

mor que se caracterizan por un empeoramiento matutino y una mejoría al atardecer. Sin embargo, en algunos sujetos en los que el humor empeora por la tarde se considera que presentan una depresión "atípica" o inversa, que suele asociarse con un cuadro neurótico, ansiedad y síntomas atípicos. Es de destacar que estos pacientes atípicos responden peor a la terapia lumínica que los que exhiben un empeoramiento matutino²⁸.

Un interesante estudio, llevado a cabo por Peeters et al en 2006²⁹ de la Universidad de Maastrich, mediante un control ambulatorio electrónico en tiempo real para evitar las limitaciones que en este tipo de estudios supone la hospitalización, evaluó los parámetros "afecto positivo", que se caracteriza por sentimientos como el entusiasmo, interés y satisfacción, y "afecto negativo", manifestado por síntomas de ansiedad, nerviosismo, tensión y culpabilidad, en sujetos deprimidos y sanos. Los individuos sanos exhiben un aumento del afecto positivo a lo largo del día en forma de U invertida, similar al observado en los sujetos depresivos, aunque en éstos el nivel máximo de afecto positivo se alcanza 107 min más tarde, lo que se interpreta como un retraso de fase. En relación con el afecto negativo, se observó que los pacientes depresivos presentan un ritmo diurno más pronunciado y más variable que el observado en los sujetos sanos. En este sentido, parece destacable que en los pacientes deprimidos estudiados ambulatoriamente en tiempo real, al igual que como se ha descrito en estudios con pacientes hospitalizados, se producen alteraciones circadianas de la afectividad, tanto positiva como negativa.

Pero el humor no es el único ritmo circadiano afectado en la depresión y el ritmo circadiano por excelencia, el del sueño-vigilia, se ve también alterado en la mayoría de los sujetos con depresión. En cualquier caso, la asociación de insomnio y depresión no es discutible desde el punto de vista clínico, ya que los sujetos con insomnio son más pro-

pensos a padecer depresión y los pacientes depresivos presentan, en más del 80% de los casos, el insomnio como síntoma^{30,31}. En los pacientes depresivos, el sueño es anormal, presentándose un acortamiento de la latencia para la primera fase de sueño REM y una acumulación de REM en las primeras fases del sueño, con fragmentación del sueño y con un despertar matutino adelantado^{11,32}. Estos datos se interpretan como un adelanto de fase del sistema circadiano. Además, la presencia de estos trastornos del sueño es un factor prodrómico y de riesgo de la aparición de recurrencias en los sujetos con depresión mayor²⁸.

Asimismo, en la depresión también hay una tendencia a que se produzca un avance de fase de otros ritmos biológicos, como por ejemplo la temperatura corporal, que se encuentra elevada en los depresivos durante la noche comparada con el aplanamiento existente en los sujetos sanos³³. Además, se han descrito variaciones en el ritmo de secreción del cortisol, caracterizadas por un avance de fase, en algunos subtipos de depresión³⁴.

Por otra parte, se ha observado en la depresión un aplanamiento nocturno de los ritmos de secreción de TSH y de GH²⁸. Además, el hallazgo más consistente que relaciona la melatonina con la depresión es la disminución nocturna de la concentración de dicha hormona en estos pacientes, así como las alteraciones en el ritmo de su secreción^{27,35-37}. Si bien estos hallazgos no han sido siempre confirmados en otros estudios, ello se podría deber, con probabilidad, a la complejidad y subtipos de pacientes deprimidos.

Teniendo en consideración los hechos comentados, no es de extrañar que se haya pensado en el empleo terapéutico de la melatonina²⁷. De hecho, algunos trabajos aportan datos a favor de la eficacia de la melatonina en los trastornos del sueño del anciano, así como en niños con diferentes alteraciones neurológicas. Sin embargo, otros estudios ponen de manifiesto la carencia de resultados consistentes sobre

	Melatonina	Antagonista 5-HT _{2c}	Valdoxan	AD de referencia
Natación forzada ¹	(-)	(-)	(+)	Imipramina (+)
Indefensión aprendida ²	(-)	(-)	(+)	Imipramina (+)
Estrés crónico moderado ³	(+)	(±)	(+)	Imipramina (+)
Modelo transgénico ⁴	(+)	(?)	(+)	Fluoxetina (+) Desipramina (+)
Ratones aislados agresivos ⁵	(±)	(+)	(+)	Fluoxetina (+)
Prueba de enterramiento de canicas ⁵	(±)	(+)	(+)	Paroxetina (+) Fluoxetina (+) Paroxetina (+)

Figura 2 Actividad antidepresiva de valdoxan en modelos preclínicos. AD: antidepresivo. ¹Bourin et al, 2004. ²Bertaina-Anglade et al, 2002. ³Papp et al, 2003. ⁴Barden, 2005. ⁵Datos de archivo 2001.

la cantidad del sueño total o la disminución de su latencia. Del mismo modo, los efectos de la administración exógena de melatonina han sido estudiados en diferentes trastornos afectivos, fundamentalmente en el trastorno afectivo estacional, en el TDM y en el trastorno bipolar, aunque los resultados también han sido contradictorios^{25,27}. En cualquier caso, el alto interés teórico de la melatonina, desde el punto de vista fisiológico, disminuye desde la perspectiva terapéutica, habida cuenta de su corta vida media, rápida metabolización, lo que le da una baja biodisponibilidad por vía oral, alta variabilidad interindividual en la respuesta, así como por su carencia de selectividad receptorial¹⁷. Por otra parte, y teniendo en cuenta el interés por este mecanismo de acción en el tratamiento de los pacientes deprimidos, se ha realizado la búsqueda de análogos que pudieran actuar a través de esta innovadora vía en el tratamiento de la depresión²¹.

Agomelatina: primer antidepresivo melatoninérgico

La agomelatina es un agente antidepresivo que actúa como un agonista de los receptores de la melatonina MT₁ y MT₂^{38,39}, a la vez que se comporta como antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C}⁴⁰. Por otra parte, presenta gran limpieza sobre otro tipo de receptores, al carecer de afinidad por receptores adrenérgicos, dopamínérgicos, muscarinicos o histamínérgicos⁴¹, responsables de los efectos adversos de otros antidepresivos. La agomelatina presenta un perfil diferencial al del resto de antidepresivos presentes en nuestro arsenal farmacológico, tanto “por lo que hace”, agonista melatoninérgico y antagonista 5-HT_{2C}, como por “lo que no hace”, no inhibe la recaptación de monoaminas y carece de capacidad de bloqueo de otros receptores⁴.

La agomelatina es un agonista potente de los receptores de la melatonina de alta afinidad MT₁ y MT₂ ($K_i = 6,15 \times 10^{-11}$ M y $2,68 \times 10^{-10}$ M, respectivamente), siendo su capacidad de fijarse al receptor comparable a la de la melatonina ($K_i = 8,52 \times 10^{-11}$ M y $2,63 \times 10^{-10}$ M, respectivamente). Además, la agomelatina es capaz de desplazar a la iodomelatonina, marcador de ambos receptores, de su fijación en el NSQ, principal reloj biológico de los ritmos orgánicos^{4,42}.

Los receptores de alta afinidad MT₁ y MT₂ pertenecen a la superfamilia de receptores relacionados con las proteínas G (GPCR), estando acoplados negativamente a dichas proteínas. La estimulación, por melatonina o por agomelatina, produce una disminución del AMPc y del CREB (*cAMP related element binding*), que modifica la expresión de genes precoces como *c-fos* y *jun-B*. Además, se inhibe la actividad de proteincinasas activadas por diversos factores mitógenos (MAPcinasa, ERK_{1/2}, MEK_{1/2}) y se activa la fosfolipasa C, la cual estimula a la proteincinasa C, facilitando la entrada intracelular de calcio. Además, el estímulo de receptores MT₁ provoca la estimulación de corrientes de potasio hiperpolarizantes a través de los canales Kir3 acoplados a las PGi. Por otra parte, los receptores MT₂ inhiben la acumulación de GMPc. El conjunto de todos estos datos sugiere la existencia de un amplio número de respuestas celulares inducidas por la melatonina tras actuar sobre sus receptores de alta afinidad^{4,17}.

La localización de los receptores de la melatonina es muy amplia en el sistema nervioso central, encontrándose, con particular significado funcional, en el NSQ del hipotálamo y en la zona tuberoinfundibular de la adenohipófisis. Asimismo, están ampliamente distribuidos a nivel periférico, lo que permite explicar el papel de la melatonina sobre los ritmos cardiovasculares, la función gastrointestinal, y el funcionalismo endocrino e inmunológico. Así pues, la melatonina, activando sus receptores, actuaría como un “reloj biológico” no sólo central, sino también periférico^{17,43}.

Agomelatina: antagonista de receptores 5-HT_{2C}

La segunda característica farmacológica de la agomelatina es su capacidad de bloquear los receptores 5-HT_{2C} a la vez que carece de afinidad por más de 80 receptores estudiados. Asimismo, se sabe que, al contrario de lo que sucede con la mayoría de antidepresivos (IMAO, ADT o ISRS), la agomelatina no modifica la densidad de los receptores 5-HT_{1A}, por lo que no provocará los efectos adversos relacionados con estos receptores, como los de tipo gastrointestinal, trastornos del sueño y disfunción sexual⁴⁴.

La afinidad de la agomelatina por los receptores humanos clonados 5-HT_{2C} es elevada ($2,7 \times 10^{-7}$ M), aunque menor que la que exhibe sobre receptores melatoninérgicos, actuando como antagonista, como se pone de manifiesto por abolir la actividad de las proteínas Gq/11 y Gi₃ e inhibir la depleción de fosfoinositol, mediada por la activación de la fosfolipasa C, relacionada con dicho receptor⁴⁰. La agomelatina antagoniza estos receptores *in vivo*, como se pone de manifiesto por su capacidad de inhibir la erección del pene inducida por diversos agonistas serotoninérgicos en la rata. Este efecto no se observa con la melatonina, que como sabemos actúa sobre receptores melatoninérgicos, pero carece de capacidad de bloqueo 5-HT_{2C}⁴⁵.

El bloqueo 5-HT_{2C} en la corteza prefrontal, hipocampo, amígdala y ganglios basales es de especial trascendencia por estar situados en zonas implicadas con el déficit cognitivo, afectivo y motor presente en la depresión. Además, algunos antidepresivos tienen propiedades antagonistas de receptores 5-HT_{2C} y la administración de ISRS provoca una hiporregulación de dichos receptores⁴⁶. La serotonina, a través de su acción sobre los receptores 5-HT_{2C}, ejerce una función tónica inhibidora sobre vías noradrenérgicas y dopamínérgicas de la corteza prefrontal, cuya función en la depresión está comprometida. La agomelatina, al bloquear los receptores 5-HT_{2C}, elimina el freno serotoninérgico, facilitando la liberación de dopamina y noradrenalina en la corteza prefrontal, siendo este efecto específico, ya que no se produce ni en núcleo accumbens ni en el núcleo estriado. Este efecto es específico del bloqueo 5-HT_{2C}, ya que no se modifica por la administración de antagonistas de la melatonina. Además, la melatonina y otros agonistas melatoninérgicos no modifican las tasas de noradrenalina ni dopamina en la corteza prefrontal⁴⁰. El incremento de monoaminas en la corteza prefrontal constituye una característica importante que contribuye al efecto antidepresivo⁴⁷.

Por otra parte, la acción antagonista de la agomelatina sobre los receptores 5-HT_{2C} puede relacionarse con su perfil

ansiolítico. En este sentido, es de señalar que la agomelatina es eficaz en diversos modelos experimentales en roedores y en ensayos clínicos realizados en población con trastorno de ansiedad generalizada⁴⁸. Este efecto parece deberse a las propiedades de agomelatina sobre los receptores 5-HT_{2C}, habida cuenta de que la melatonina carece de propiedades ansiolíticas⁴⁹. De hecho, se ha podido demostrar que ratones carentes genéticamente de receptores 5-HT_{2C} manifiestan menor ansiedad experimental⁵⁰. Por otra parte, diversos modelos experimentales ponen de manifiesto que los agonistas de los receptores 5-HT_{2C} se comportan como ansiogénicos, mientras que, por el contrario, los antagonistas de éstos exhiben propiedades ansiolíticas⁴⁰. De hecho, tanto la mianserina como la mirtazapina, que bloquean estos receptores, exhiben propiedades ansiolíticas, tanto a nivel experimental como clínico^{49,51}.

Agomelatina como resincronizador de ritmos biológicos

La agomelatina, gracias a sus propiedades como agonista de los receptores melatoninérgicos, se puede considerar como un agente capaz de sincronizar los ritmos distorsionados. Así, en ratas sometidas a oscuridad forzada, la administración de agomelatina media hora antes de la fase de oscuridad restaura el ritmo de actividad nocturna del animal⁵². Este efecto es similar al obtenido con melatonina⁵³. Asimismo, la agomelatina se comportó de modo similar a la melatonina en la recuperación del ritmo circadiano, temperatura corporal y actividad locomotora, en diferentes modelos experimentales en ratas^{52,54,55}. Por otra parte, tanto la melatonina como la agomelatina, administradas a las 18 h, adelantan el ritmo circadiano de disminución de temperatura corporal nocturna y frecuencia cardíaca en humanos jóvenes. Este avance de fase se mantiene el día después del tratamiento⁵⁶.

Se sabe que la respuesta circadiana a los estímulos del entorno disminuye con la edad, ello se debe a alteraciones funcionales del NSQ y a una disminución de los valores de melatonina circulante. La administración de agomelatina a hámsteres de edad avanzada les permitió recuperar el cambio de fase ante el estímulo de la oscuridad, de forma parecida a como sucede en animales jóvenes⁵⁷. Asimismo, en ancianos, la administración al atardecer de agomelatina produce un avance de ritmo de aproximadamente 2 h, similar al observado en sujetos jóvenes⁵⁸. Estos experimentos confirman la capacidad cronobiótica de agomelatina en animales viejos y puede explicar su utilidad en ancianos deprimidos⁵⁹.

En conjunto, estos estudios demuestran la capacidad de la agomelatina para resincronizar ritmos circadianos alterados, así como sus propiedades para producir un avance de fase. Este efecto cronobiótico lo ejerce la agomelatina a través de su acción agonista sobre los receptores melatoninérgicos, tanto MT₁ como MT₂, situados en el NSQ⁶⁰ y al synergismo con el receptor 5-HT_{2C} en este núcleo⁴⁰. La extensión de este efecto es similar a la de la melatonina, aunque más prolongado en duración, lo que se atribuye a un mayor efecto agonista del fármaco sobre los receptores MT₁⁴². Estos receptores presentan una expresión muy alta en el NSQ

y están relacionados con una potenciación de la actividad gabaérgica, por lo que disminuyen la actividad neuronal en este núcleo²¹.

Agomelatina en modelos experimentales de depresión

La agomelatina ha demostrado eficacia en diferentes modelos animales de depresión^{21,59,60}, por lo que, desde el punto de vista experimental, se comporta como un antidepresivo de amplio espectro. Entre los factores más conocidos capaces de desencadenar un cuadro depresivo se encuentra el estrés; es por ello que distintos modelos de estrés se hayan empleado en animales para el estudio de la depresión. En este sentido, los efectos de la agomelatina, a dosis de 10 y 50 mg/ kg durante 7 semanas, han sido estudiados en un modelo de estrés crónico en la rata. En este modelo, la rata disminuye el consumo de sacarosa, lo que se interpreta como una incapacidad de sentir placer, el equivalente a la anhedonia en humanos, uno de los síntomas cardinales de la depresión. En estas condiciones, la agomelatina, de forma dependiente de la dosis, contrarresta la disminución del consumo de sacarosa inducido por el estrés. Este efecto antidepresivo experimental es superior al de la melatonina y comparable al de la imipramina y la fluoxetina, usados en este estudio como controles positivos⁶¹.

Asimismo, la agomelatina mostró eficacia antidepresiva en el modelo de natación forzada en roedores (test de Porsolt). En este modelo experimental, el animal es forzado a nadar en un recipiente del que no puede escapar. Al cabo de un cierto tiempo, el roedor permanece flotando de forma pasiva. Éste es un método contrastado de evaluación de antidepresivos de diferentes grupos farmacológicos, ya que estos agentes reducen el tiempo de inmovilidad. En un rango de dosis de 4 a 64 mg/ kg, la agomelatina mostró eficacia dependiente de la dosis. En este efecto antidepresivo de la agomelatina también parecen estar implicados de forma conjunta sus efectos agonistas sobre receptores MT₁ y MT₂, así como su capacidad de antagonizar los receptores 5-HT_{2C} ya que tanto la melatonina como los antagonistas de receptores 5HT_{2C} administrados por separado carecen de eficacia en este modelo experimental⁴¹.

En el método de evaluación de la indefensión aprendida (Learned Helplessness test) en la rata, la agomelatina confirma la eficacia observada en otros modelos experimentales citados. Es de destacar que en este método, al igual que sucede en el test de Porsolt, la melatonina o el antagonista de receptores 5-HT_{2C} SB-242084, carecieron de eficacia, por lo que en el mecanismo de acción de la agomelatina parece estar implicada una acción conjunta de este fármaco sobre ambos tipos de receptores⁶².

A modo de resumen, la agomelatina resulta eficaz en todos los modelos de depresión que se han utilizado para el desarrollo de otros antidepresivos, que incluyen pruebas para ritmos circadianos y de estrés/ ansiedad. Mientras que la melatonina tiene una acción positiva únicamente en los modelos que involucran a los ritmos circadianos y los antagonistas de los receptores 5-HT_{2C} tienen acción únicamente sobre los modelos de ansiedad, la agomelatina ofrece resultados positivos en todos los tipos de modelos.

Agomelatina y neuroplasticidad como mecanismo de acción antidepresivo

Desde hace algunos años, se han elaborado nuevas teorías que intentan explicar cómo actúan los agentes antidepresivos más allá de sus acciones a nivel sináptico. En este sentido, se considera que las acciones iniciales de los antidepresivos no hacen más que actuar sobre interruptores que activan mecanismos intracelulares y extrasinápticos más complejos que, permitiéndonos un símil electrónico, pondrían en marcha el “disco duro” responsable del efecto antidepresivo.

De esta forma, como hemos comentado, la agomelatina, “encendiendo” los receptores melatoninérgicos modifica los valores de CREB, inhibe la actividad de proteíncinas sensibles a diversos agentes mitógenos, activa a la fosfolipasa C y aumenta los valores intracelulares de calcio, a la vez que estimula corrientes de potasio hiperpolarizantes. Por el contrario, “apagando” el interruptor 5-HT_{2C}, ya que actúa como antagonista, anula la actividad de las proteínas Gq/11 y G_i, e inhibe la depleción de fosfoinositol. Podemos considerar que todos estos cambios en el “disco duro” neuronal pueden influir en la fisiopatología de la depresión, al modificar la función del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal (HHA), al modular la liberación de aminoácidos excitatorios y al incrementar los valores de neurotrofinas. Los 2 primeros factores actuarían de forma nociva sobre la supervivencia y neuroplasticidad neuronal, mientras que las neurotrofinas, en especial la BDNF (*brain derived neurotrophic factor*), constituirían un factor protector⁶³.

Entre los diversos factores fisiopatológicos que influyen en el desarrollo de la depresión, la hiperfunción del eje HHA, manifestada por una elevación de los valores de cortisol, suele estar presente en pacientes cuya depresión cursa con niveles de estrés continuado. Cuando los valores de cortisol en sangre se mantienen elevados, de forma prolongada, se podrían dañar diversas estructuras cerebrales (atrofia cerebral, reducción de la neurogénesis y de la neuroplasticidad), tal y como se detecta, con técnicas de neuroimagen, por una reducción del tamaño del hipocampo y de zonas de la corteza cerebral frontal, tanto en sujetos deprimidos como en modelos experimentales de depresión. Estos valores elevados de cortisol parecen deberse a una hipofunción de los receptores de corticosteroides que no detectan la elevación del cortisol y, por tanto, no ponen en marcha los mecanismos correctores de regularización⁶³.

Por otra parte, en algunos tipos de depresión se observa una hiperfunción glutamatérgica, que hace pensar en la participación de este aminoácido excitatorio y sus receptores en la fisiopatología de la depresión. Además, esta idea se fortalece al comprobar que algunos antidepresivos pueden modular los receptores NMDA. Es de destacar que en algunos pacientes depresivos se ha detectado una disfunción glial que se traduciría por una disminución de la recaptación de glutamato y, por tanto, un aumento de sus valores extracelulares. Se podría inferir que este incremento del aminoácido excitatorio aceleraría la destrucción neuronal y glial debido a su carácter neurotóxico. De nuevo, el estrés parece participar en este mecanismo, ya que su presencia agrava la disfunción de las células de glía⁶³.

Por otra parte, junto al incremento de factores agresivos, cortisol y glutamato, en la depresión puede presentar-

se una disminución de factores protectores, como las neurotrofinas. En síntesis, la hipótesis del déficit neurotrófico de la depresión postula que una disminución de neurotrofinas, en especial BDNF, predispondría a la depresión y, contrariamente, cualquier agente que elevara los valores de BDNF o imitara sus efectos, actuando sobre sus receptores TrkB, tendría propiedades antidepresivas. Recientemente, se ha refinado la hipótesis, señalándose que el BDNF y sus receptores intervendrían en la regulación del trabajo de redes neuronales, facilitando la conectividad, responsables de la regulación de diferentes aspectos relacionados con el humor del individuo. En apoyo de esta hipótesis hay múltiples datos clínicos que ponen de manifiesto la presencia de un déficit de BDNF en la depresión, mientras que en sujetos tratados con antidepresivos los valores se encuentran dentro de la normalidad⁶³.

Teniendo en cuenta estos paradigmas, es interesante destacar los efectos de agomelatina sobre éstos. En este sentido, el estrés psicosocial en monos musarañas subordinados produce, además de una desincronización de los ritmos circadianos, una elevación importante del cortisol urinario. La administración de agomelatina en tratamiento prolongado (4 semanas), pese a mantenerse la situación de estrés, hace que los valores de cortisol se normalicen y vuelvan a los previos a la situación estresante⁶⁴. De forma paralela, la agomelatina resincronizó la temperatura corporal en estos animales. Es de destacar que un antagonista de receptores 5-HT_{2C} (S32006) tuvo una tendencia a disminuir los valores de cortisol sin modificar las alteraciones de la temperatura. Estos hechos parecen indicar que la eficacia de la agomelatina en la resincronización de ritmos biológicos, por tanto en sus propiedades antidepresivas, se debe al conjunto de sus acciones sobre receptores de melatonina y 5-HT_{2C}.

El segundo factor agresivo comentado sería la neurotoxicidad producida por aminoácidos excitatorios, en concreto por la acción del glutamato mediada por receptores NMDA. La agomelatina carece de la capacidad de bloquear estos receptores⁶⁵, aunque sí puede disminuir hasta en un 30% la liberación de glutamato, lo que se traduciría por un menor efecto excitotóxico⁶⁶. Estudios recientes indican que la administración de agomelatina (40 mg/kg, 2 semanas) inhibe por completo la liberación de glutamato, inducida por el estrés eléctrico, en corteza frontal y prefrontal de ratas. Este efecto inhibitorio podría deberse a una disminución de la complejina, una proteína necesaria para la fusión de la vesícula sináptica y, en consecuencia, la liberación de glutamato. Asimismo, este efecto no se observa con la administración del mencionado antagonista 5-HT_{2C} (S32006), ni con la melatonina, lo que parece indicar que la acción inhibitoria de la excitotoxicidad inducida por agomelatina se debe a sus propiedades conjuntas sobre ambos tipos de receptores melatoninérgicos y serotoninérgicos, que se traducirían por una disminución de la liberación de glutamato inducida por el estrés⁶⁷.

Los estudios citados indican que en el mecanismo de acción antidepresivo de la agomelatina podría participar una disminución de cortisol y glutamato como factores agresivos o neurotóxicos. Parece interesante estudiar si la agomelatina modifica a las neurotrofinas como factores protectores. En este sentido, se ha estudiado la influencia de la agomelatina (40 mg/kg, 3 semanas) en la rata, sobre distin-

tos parámetros celulares y moleculares relacionados con la neurogénesis. En estas condiciones, la agomelatina aumentó, de forma significativa, en un 20% los valores de BDNF en hipocampo. Además, la agomelatina incrementó las vías de señalización ERK_{1/2} (protoeincinasa activada por mitógenos), Akt (protoeincinasa B) y GSK3β (glucógeno sintetasa cinasa-3beta), en un 91, 45 y 45% respectivamente. Es de destacar que estas vías de transducción de señales están implicadas en el control de la proliferación y supervivencia neuronal y también están moduladas por fármacos antidepresivos y estabilizadores del humor. Además, es importante señalar que estos cambios moleculares se acompañan de un aumento en la proliferación celular, en un 39% en el hipocampo ventral, inducido por la administración de agomelatina. Estos efectos, al igual que sucedía en los modelos experimentales de antidepresivos, se deben a las propiedades conjuntas melatonínergicas y antagonistas 5-HT_{2C} que exhibe la agomelatina, ya que la melatonina o antagonistas 5-HT_{2C} carecieron de dichos efectos⁶⁸.

Por otra parte, Calabresse et al, en 2009⁶⁹, estudiaron la influencia de la agomelatina en administración aguda sobre la expresión genética de ARNm de BDNF y del gen relacionado con la proteína asociada a la actividad del citoesqueleto (Arc). Los efectos más manifiestos fueron observados en la corteza prefrontal, en la cual se observa una disminución del gen ARNm de BDNF del 46% en los controles, efecto que no se observó en los animales tratados con agomelatina ni para el gen del BDNF ni para el Arc. De nuevo, estas modificaciones en los factores neurogénicos observadas con agomelatina parecen deberse a sus propiedades conjuntas sobre receptores melatonínergicos y serotoninérgicos⁶⁹.

Los resultados indicados parecen poner de manifiesto que en el efecto antidepresivo de la agomelatina es fundamental su acción receptorial como agonista de receptores MT₁ y MT₂, así como su capacidad antagonista de receptores 5-HT_{2C}. Asimismo, es interesante destacar que esta capacidad de acción conjunta pone en marcha mecanismos transnápticos responsables de un efecto neuroprotector, gracias a su capacidad de disminuir los efectos negativos del cortisol y del glutamato, y de potenciar los efectos neuroprotectores, fundamentalmente a través del BDNF.

Conclusiones

En la actualidad, los agentes antidepresivos que actúan exclusivamente a través del funcionalismo monoaminérgico carecen de eficacia en una parte sustancial de pacientes depresivos y se asocian con distintos eventos adversos en dependencia de su perfil de ocupación receptorial. Por otra parte, cada vez es más conocida la relación sintomatológica y probablemente fisiopatológica de la depresión con alteraciones de los ritmos circadianos. En este sentido, la agomelatina es un nuevo agente antidepresivo con un perfil farmacológico sumamente original, debido a su potente actividad como agonista selectivo de los receptores melatonínergicos MT₁/ MT₂ y a su capacidad antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C}. Numerosos estudios experimentales indican que la sinergia entre acciones sobre ambos tipos de receptores, además de ser

totalmente original en el campo de los antidepresivos, es clave en la actividad antidepresiva, resincronizadora de ritmos biológicos y neuroprotectora de la agomelatina. Su eficacia clínica como agente antidepresivo que, además, mejora conductas cílicas, como sueño-vigilia, y sus propiedades ansiolíticas son recogidas por colegas clínicos con autoridad indiscutible en este campo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. López-Muñoz F, Álamo C, Juckel G, Assion HJ. Half a century of antidepressant drugs. On the clinical introduction of monoamine oxidase inhibitors, tricyclics and tetracyclics. Part I: Monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:555-9.
2. Fangmann P, Assion HJ, Juckel G, González CA, López-Muñoz F. Half a century of antidepressant drugs. On the clinical introduction of monoamine oxidase inhibitors, tricyclics and tetracyclics. Part II: Tricyclics and tetracyclics. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28:1-4.
3. López-Muñoz F, Álamo C. Monoaminergic neurotransmission: The history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Curr Pharm Des*. 2009;15:1563-86.
4. Álamo C, López-Muñoz F, Armada MJ. Agomelatina: un nuevo enfoque farmacológico en el tratamiento de la depresión con traducción clínica. *Psiq Biol*. 2008;15:125-39.
5. Álamo C, López-Muñoz F. New antidepressant drugs: beyond monoaminergic mechanisms. *Curr Pharm Des*. 2009;15:1559-62.
6. Martín-Águeda B, López-Muñoz F, Rubio G, Guerra JA, Silva A, Álamo C. Management of depression in primary care: a survey of general practitioners in Spain. *Gen Hosp Psychiatr*. 2005;27:305-12.
7. Álamo C, López-Muñoz F, Martín B, Cuenca E. Biología de la depresión y del tratamiento antidepresivo: mirando al futuro. En: Pichot P, editor. *Diagnóstico diferencial y racionalización del tratamiento psicofarmacológico*. Madrid: Aula Médica; 2001. p. 87-124.
8. Arendt A. Melatonin and the mammalian pineal gland. London: Chapman & May; 1995.
9. Ángeles M, Rodríguez K, Salgado R, Escobar C. Anatomía de un reloj (anatomía del sistema circadiano). *Arch Mex Anat* (nueva época). 2007;2:15-20.
10. Márquez B. Ritmos circadianos y neurotransmisores: estudios en la corteza prefrontal de la rata. Memoria presentada para optar al grado de Doctor. Madrid: Universidad Complutense; 2004.
11. Schulz P, Steimer T. Neurobiology of Circadian Systems. *CNS Drugs*. 2009;23:3-13.
12. Moore RY. Circadian timing. En: Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR, editors. *Fundamental Neuroscience*. San Diego: Academic Press; 1999. p. 1189-206.
13. Monk TH, Welsh DK. The role of chronobiology in sleep disorders medicine. *Sleep Med Rev*. 2003;6:455-73.
14. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol*. 2004;25:177-95.
15. Wurtman RJ, Axelrod J. The pineal gland. *Sci Am*. 1965;213:50-60.
16. Webb S, Puig-Domingo M. Role of Melatonin in Health and Disease. *Clin Endocrinol*. 1995;42:221-34.

17. Guardiola-Lemaitre B. Agonistes et antagonistes des récepteurs mélatoninergiques: effets pharmacologiques et perspectives thérapeutiques. *Ann Pharm Fr.* 2005;63:385-400.
18. Reiter RJ. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia.* 1993;49:654-64.
19. Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Esquifino AI, Perumal SR, Miller SC. Melatonin immune functional and aging. *Inmun Ageing.* 2005;2:17.
20. Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine.* 2005;27:101-10.
21. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Cardinali DP, Monti JM. Could agomelatine be the ideal antidepressant. *Expert Rev Neurotherapeutics.* 2006;6:1595-608.
22. Tan LD, Chen B, Poeggler LC, Manchester LC, Reiter RJ. Melatonin: a potent endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocrinol J.* 1993;1:57-60.
23. Reiter RJ, Tan DX, Terron MP, Flores LJ, Czarnocki Z. Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions. *Acta Biochim Pol.* 2007;54:1-9.
24. Karasek M. Melatonin in humans. Where we are 40 years after its discovery. *Neuroendocrinol Lett.* 1999;20:179-88.
25. Pacchierotti C, Iapichino S, Bossini L, Pieraccini F, Castrogiovanni P. Melatonin in psychiatric disorders: a review on the melatonin involvement in psychiatry. *Front Neuroendocrinol.* 2001;22:18-32.
26. Smolensky MH. Circadian rhythms in medicine. *CNS Spectr.* 2001;6:467-74.
27. Srinivasan V, Smits M, Spence W, Lowe AD, Kayumov L, Pandi-Perumal SR, et al. Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry.* 2006;7:138-51.
28. Soria V, Urretavizcaya M. Circadian rhythms and depression. *Actas Esp Psiquiatr.* 2009;37:222-32.
29. Peeters F, Berkhof J, Delespaul P, Röttenberg J, Nicholson NA. Diurnal mood variation in major depressive disorder. *Emotion.* 2006;6:383-91.
30. Armitage R. Sleep and circadian rhythms in mood disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2007;433:104-15.
31. Ohayon MM. Epidemiology of circadian rhythm disorders in depression. *Medicographia.* 2007;29:10-6.
32. Nutt D, Wilson S, Paterson L. Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10:329-36.
33. Azorín JM, Kaladjian A. Depression et rythmes circadiens. *L'Encephale.* 2009;35:S68-71.
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;65:141-52.
35. Claustre B, Chazot G, Brun J, Jordan D, Sassolas G. A chronobiological study of melatonin and cortisol secretion in depressed subjects: Plasma melatonin a biological marker in major depression. *Biol Psychiatry.* 1984;19:1215-28.
36. Crasson M, Kjiri S, Colin A, Kjiri K, L'Hermite-Baleriaux M, Ansseau M, et al. Serum melatonina and urinary 6-methoxymelatonin in major depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29:1-12.
37. Van Reeth O, Maccari S. Biology of circadian rhythms: possible links to the pathophysiology of human depression. *Medicographia.* 2007;29:17-21.
38. Yous S, Andrieux J, Howell HE, Morgan PJ, Renard P, Pfeiffer B, et al. Novel napthalenic ligands with high affinity for the melatonin receptor. *J Med Chem.* 1992;35:1484-6.
39. Audinot V, Mailliet F, Lahaye-Brasseur C, Bonnaud A, Le Gall A, Amossé C, et al. New selective ligands of human cloned melatonin MT1 and MT2 receptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2003;367:553-61.
40. 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-hydroxy-tryptamine 2C receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;306:954-64.
41. Bourin M, Mocaer E, Porsolt R. Antidepressant-like activity of S 20098 (agomelatine) in the forced swimming test in rodents: involvement of melatonin and serotonin receptors. *J Psychiatr Neurosci.* 2004;29:126-33.
42. Ying SW, Rusak B, Delagrange P, Mocaer E, Renard P, Guardiola-Lemaitre B. Melatonin analogues as agonists and antagonists in the circadian system and other brain areas. *Eur J Pharmacol.* 1996;296:33-42.
43. Buijs RM, Kalsbeek A. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2:521-6.
44. Fuchs E, Simon M, Schmelting B. Pharmacology of a new antidepressant: benefit of the implication of the melatonergic system. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006;21:S17-20.
45. Chagraoui A, Protails P, Filloux T, Moca E. Agomelatine (S20098) antagonizes the penile erections induced by the stimulation of 5-HT2C receptors in Wistar rats. *Psychopharmacology.* 2003;170:17-22.
46. Álamo C, Quenza E, López-Muñoz F. Iatrogenia medicamentosa: reacciones adversas a los psicofármacos. En: Vallejo J, Leal C, editores. *Tratado de Psiquiatría.* Barcelona: Ars Médica; 2005. p. 1875-900.
47. Millan MJ, Lejeune F, Gobert A. Reciprocal autoreceptor and heteroreceptor control of serotonergic dopaminergic and noradrenergic transmission in the frontal cortex: relevance to the actions of antidepressant agents. *J Psychopharmacol.* 2000;14:114-38.
48. Stein DJ, Ahokas A, Fabiano A. Agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, placebo-controlled study. Poster presented at 20th European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress, Vienna; 2007. p. 13-7.
49. Millan MJ, Brocco M, Gobert A, Dekeyne A. Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with melatonergic and serotonergic properties: role of 5HT2C receptor blockade. *Psychopharmacology.* 2005;177:1-12.
50. Das S, Tecott L. Diminished anxiety-like responses in 5-HT 2C receptor mutant mice. *Soc Neurosci Abstr.* 1996;22:811-2.
51. Quenza E, Alamo C, López-Muñoz F. Perfil ansiolítico de los fármacos antidepresivos. *Psiquiatr Biol.* 1998;5 Supl 2:12-21.
52. Martinet L, Guardiola-Lemaitre B, Mocaer E. Entrainment of circadian rhythms by S-20098, a melatonin agonist, is dose and plasma concentration dependent. *Pharmacol Biochem Behav.* 1996;54:713-8.
53. Armstrong SM, McNulty OM, Guardiola-Lemaitre B, Redman JR. Properties of the melatonin agonist S20098 (agomelatine) and melatonin in an animal model of delayed sleep-phase syndrome (DSPS). *Pharmacol Biochem Behav.* 1993;46:45-9.
54. Redman JR, Guardiola-Lemaitre B, Brown M, Delagrange P, Armstrong SM. Dose dependent effects of S-20098, a melatonin agonist, on direction of re-entrainment of rat circadian activity rhythms. *Psychopharmacology (Berlin).* 1995;118:385-90.
55. Pitrosky B, Kirsch R, Malan A, Mocaer E, Pevet P. Organisation of rat circadian rhythms during daily infusion of melatonin or S20098, a melatonin agonist. *Am J Physiol.* 1999;277:R812-28.
56. Kräuchi K, Cajochen C, Möri 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 Integr Comp Physiol.* 1997;41:R1176-86.
57. Van Reeth O, Weibel L, Olivares E, Maccari S, Mocaer E, Turek FW. Melatonin or a melatonin agonist corrects age-related changes in circadian response to environmental stimulus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;280:R1582-91.

58. Leproult R, Van Onderbergen A, L'Hermite-Baleriaux M, van Cauter E, Copinschi G. Phase-shifts on 24-h rhythms of hormonal release and body temperature following early evening administration of the melatonin agonist agomelatine in healthy older men. *Clin Endocrinol*. 2005;63:298-304.
59. Popoli M. Agomelatine innovative pharmacological approach in depression. *CNS Drugs*. 2009;23 Suppl 2:27-34.
60. Zupancic M, Guilleminault C. Agomelatine. A preliminary review of a new antidepressant. *CNS Drugs*. 2006;20:981-92.
61. Papp M, Gruca P, Boyer PA, Mocaer E. Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:694-703.
62. Bertaina-Anglade V, Drieu La Rochelle C, Boyer P, Mocaer E. Antidepressant-like effects of agomelatine (S 20098) in the learned helplessness model. *Behav Pharmacol*. 2006;17:703-13.
63. Álamo C, López-Muñoz F, García-García P. Trastornos del estado de ánimo. En: *Principios de fisiopatología para la atención farmacéutica. Módulo IV. Plan Nacional de Formación Continuada. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos*. 2009;5:97-138.
64. Fuchs E, Corbach-Söhle S, Schmelting B, Mocaer E, Millan MJ, Gabriel-Gracia C. Effects of agomelatine and S32006, a selective 5HT2C receptor antagonist, in chronically-stressed tree shrews European Neuropsychopharmacology. The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2008;18:S348.
65. Gressens P, Schwendimann L, Husson I, Sarkozy G, Mocaer E, Vamecq J, et al. Agomelatine, a melatonin receptor agonist with 5-HT(2C) receptor antagonist properties, protects the developing murine white matter against excitotoxicity. *Eur J Pharmacol*. 2008;588:58-63.
66. Bonanno G, Giambelli R, Raiteri L, Tiraboschi E, Zappettini S, Musazzi L, et al. Chronic antidepressants reduce depolarization-evoked glutamate release and protein interactions favoring formation of SNARE complex in hippocampus. *J Neurosci*. 2005;25:3270-9.
67. Mallei M, Zappettini S, Musazzi L, Mocaer E, Gabriel C, Milanese M, et al. Agomelatine reduces glutamate release induced by acute stress, possible synergism between melatonin and 5-HT2C properties. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009;19:S441.
68. Soumier A, Lortet S, Gabriel C, Mocaer E, Millan MJ, Daszuta A. Cellular and molecular mechanisms underlying increased adult hippocampal neurogenesis induced by agomelatine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18:S350.
69. Calabrese F, Molteni R, Pisoni S, Gabriel C, Mocaer E, Racagni G, et al. Synergic mechanisms in the modulation of BDNF and Arc following agomelatine administration. European Neuropsychopharmacology. The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2009;19:S442.