

OPTIMIZANDO EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES DEPRIMIDOS

Agomelatina: un nuevo enfoque antidepresivo para una remisión de calidad

Agomelatine: a new antidepressant approach for high-quality remission

Luis San ^{a,*} y Belén Arranz ^b

^a Servicio de Psiquiatría y Psicología, Hospital Sant Joan de Déu, CIBERSAM, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

^b Parc Sanitari Sant Joan de Déu, CIBERSAM, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, España

La agomelatina es un antidepresivo con un mecanismo de acción totalmente nuevo, ya que su actividad está basada en su agonismo de los receptores melatonínergicos y antagonismo de los receptores 5-HT_{2C}, mientras que su principal novedad radica en sus efectos cronobióticos sobre el sistema circadiano. La agomelatina es un antidepresivo eficaz, con tasas de respuesta y remisión excelentes. El aumento de dosis de 25 a 50 mg/día es eficaz en el tratamiento de pacientes con depresión refractaria. La agomelatina presenta además un buen perfil de tolerabilidad y seguridad. La agomelatina tiene un impacto significativo sobre el sueño de los pacientes con un trastorno depresivo mayor, con una mejoría de la calidad del sueño y una disminución de la latencia de éste. Asimismo, modifica la arquitectura del sueño y mejora la estabilidad del sueño no-REM.

Introducción

La depresión representa el 4,4% de años vividos con discapacidad en todo el mundo, y para el 2020 se espera que sea la segunda causa más alta de morbilidad¹. La prevalencia de los trastornos depresivos en Europa es del 14% de los cuales el 12,3% son trastornos depresivos mayores². La depresión se asocia con altos niveles de disfunción y tiene consecuencias graves, tanto para el paciente deprimido como para la familia. La depresión también se asocia a una mala salud física, incluyendo las enfermedades cardiovasculares y ce-

rebrovasculares, las infecciones respiratorias y el dolor³. A pesar de las amplias investigaciones realizadas, los procesos neurobiológicos exactos que conducen a la depresión y los mecanismos responsables de los efectos terapéuticos de los fármacos antidepresivos no están aún completamente dilucidados. Sin embargo, en los últimos años se ha hecho evidente que más allá de la alteración del sistema monoaminérgico deben tenerse en cuenta otros factores para el desarrollo de una depresión mayor⁴. Recientemente, el hallazgo clínico de que los trastornos depresivos se asocian a menudo con desincronización de los ritmos internos ha estimulado la idea de que los antidepresivos pueden ejercer un cambio en los ritmos circadianos⁵⁻⁷.

Sistema circadiano, melatonina y la depresión

El marcapasos circadiano o reloj biológico es el lugar donde se generan los ritmos circadianos que preparan al organismo para anticiparse a los cambios diarios en el medio ambiente⁷. Está situado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo anterior, por encima del quiasma óptico. En un intento por mantener la ciclicidad de 24 h del medio ambiente, el reloj circadiano utiliza sincronizadores internos y externos que son capaces de modificar el período y la fase de los ritmos circadianos. El ciclo de luz y oscuridad es la sincronización dominante del ritmo circadiano, de forma que la presencia de luz por la noche ocasiona un retraso de fase del marcapasos circadiano, mientras que la presencia de luz por la mañana produce un adelanto de fase⁸. La regulación del marcapasos circadiano también está determinada por la función de los neurotransmisores y por el desfase de diversos

*Autor para correspondencia

Correo electrónico: lsan@hsjdbcn.org (L. San).

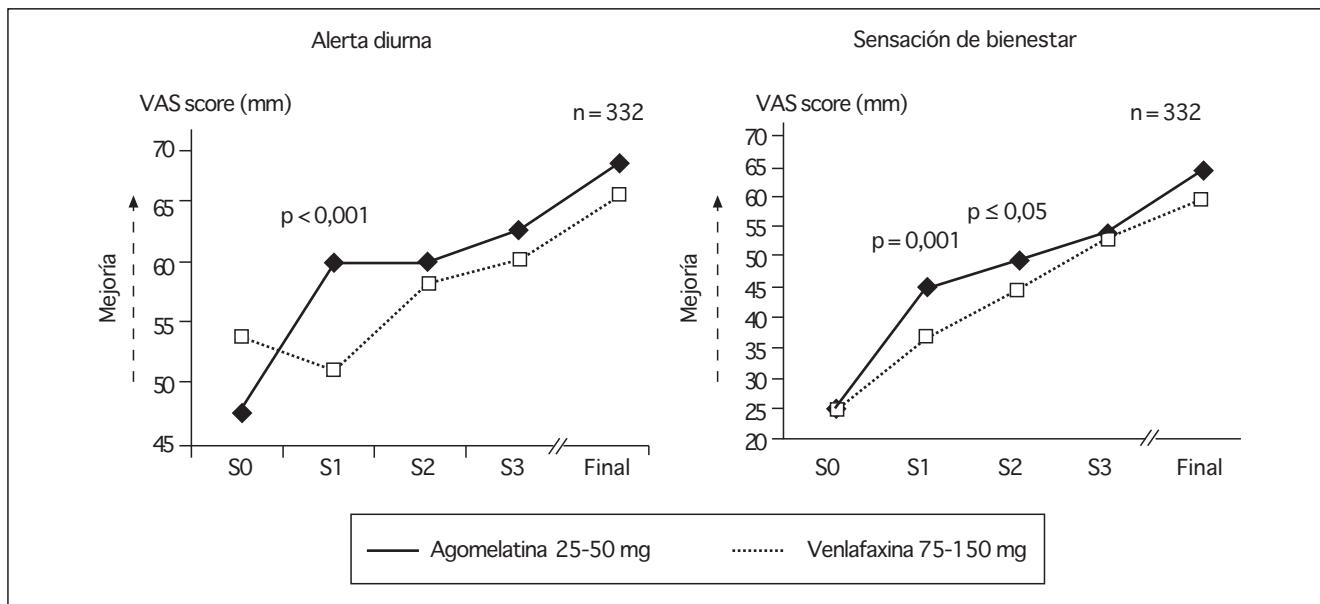


Figura 1 Agomelatina mejora la sensación de bienestar y la alerta diurna desde la primera semana. Adaptada de Lemoine et al. J Clin Psychiatry. 2007;68:1723-32.

componentes químicos o farmacológicos, incluida la melatonina (*N*-acetil-5-metoxitriptamina)⁹. En la mayoría de los vertebrados, incluidos los seres humanos, la melatonina se sintetiza principalmente en los pinealocitos de la glándula pineal¹⁰. La secreción y la acción de la melatonina está estrechamente relacionada con los ciclos estacionales (más largos en invierno y más cortos en verano) y con los ciclos de luz-oscuridad (altos por la noche, bajos durante el día), por lo que se la considera la “hormona de la oscuridad” y el marca-pasos o *zeitgeber*¹¹. La amplitud y duración del pico nocturno de melatonina traslada información fotoperiódica a través de la activación de los receptores de la melatonina MT₁ y MT₂ acoplados a proteínas G situados en el NSQ. La activación de los receptores MT₁ inhibe directamente la descarga de las neuronas en el NSQ, regulando la amplitud del ritmo circadiano y, posiblemente, facilitando el sueño. Por el contrario, la activación de los receptores MT₂ induce cambios de fase y, como consecuencia, del ritmo circadiano¹². Estas propiedades “cronobióticas” de la melatonina podrían tener una influencia reguladora significativa sobre muchas de las funciones fisiológicas del cuerpo humano^{11,13}. La compleja relación entre el ritmo circadiano endógeno y la aparición de síntomas depresivos aún está lejos de estar totalmente aclarada¹⁴. La depresión parece estar relacionada con una alteración en la función central del reloj circadiano y no con la alteración de un ritmo específico. Además, el tipo de anomalía en el ritmo parece ser muy variable en los pacientes deprimidos, incluidos los avances de fase o el desfase de los ritmos y los aumentos o disminuciones de la amplitud del ritmo. Los cambios circadianos de la temperatura corporal, de la secreción de la hormona estimulante del tiroides, de la noradrenalina o de la actividad motora parecen ser la anomalía cronobiológica más relevante en la depresión¹⁵. También se ha observado en los pacientes deprimidos un avance de fase del ritmo de cortisol, de la adrenocorticotropina, de la prolactina y de la secreción de hormona de crecimiento¹⁶.

La bibliografía que hay en relación con las concentraciones de melatonina en la depresión sigue siendo controvertida. Se ha descrito una reducción de las concentraciones de melatonina en sangre y una tendencia hacia un retraso de fase de los ritmos de melatonina en varios trastornos afectivos¹⁷⁻¹⁹, lo que sugiere que la eficacia de los antidepresivos podría estar relacionada con la secreción de melatonina a través de mecanismos monoaminérgicos²⁰. Sin embargo, la falta de alteraciones en la secreción de melatonina observada en otros estudios²¹ podría indicar que el aumento de melatonina está relacionado con el efecto farmacológico de los antidepresivos y no con la mejoría de los síntomas depresivos.

La administración de melatonina a pacientes deprimidos parece mejorar el sueño, con escaso efecto sobre los síntomas depresivos, y su administración coadyuvante no parece mejorar de forma sustancial el efecto del tratamiento antidepresivo previo en pacientes con depresión resistente²². Parece entonces que la melatonina no es suficiente por sí sola para tener un claro efecto antidepresivo.

Agomelatina

Mecanismo de acción

La agomelatina, análogo de la melatonina, es un nuevo agonista selectivo de los receptores melatoninérgicos MT₁ y MT₂²³ y antagonista de los receptores 5-HT_{2C}²⁴. En comparación con la melatonina, la agomelatina muestra una mayor semivida plasmática y presenta una afinidad relativamente mayor para los receptores MT₁ y MT₂, tanto en el NSQ como en otras áreas cerebrales²⁴. Además, cuando se administra por la noche a ratas con estrés crónico leve, tanto la agomelatina como la melatonina muestran una actividad antidepresiva similar, pero sólo la agomelatina presenta actividad antidepresiva cuando se administra por la mañana²⁵.

El efecto sobre el sistema serotoninérgico a través del antagonismo sobre el receptor 5-HT_{2C}, aunque inicialmente considerado como innecesario, ha conferido a la agomelatina un valor adicional. El bloqueo de los receptores 5-HT_{2C} podría estar implicado en el perfil antidepresivo de la agomelatina, ya que se ha observado un aumento de la sensibilidad de los receptores 5-HT_{2C} en pacientes deprimidos, así como una correlación entre la acción terapéutica de los antidepresivos y la disminución de los receptores 5-HT_{2C}²⁶.

La agomelatina en relación con su acción antidepresiva, parece que puede actuar sinergicamente tanto en los receptores melatoninérgicos como en los receptores 5-HT_{2C}²⁵. La evidencia a favor de esta hipótesis se basa en el hecho de que los receptores melatoninérgicos y los receptores 5-HT_{2C} se expresan tanto en el NSQ como en áreas cerebrales implicadas en la fisiopatología de la depresión, como la corteza cerebral, el hipocampo, la amígdala y el tálamo. Además, tanto los receptores MT₁ como los 5-HT_{2C} muestran fluctuaciones circadianas, de forma que el receptor MT₁ está regulado por la luz y por el reloj biológico²⁷, mientras que el receptor 5-HT_{2C} es el único receptor de la serotonina con un ritmo circadiano en su expresión²⁸. El antagonismo selectivo del receptor 5-HT_{2C} parece evitar los efectos inhibitorios de la luz sobre la síntesis de melatonina²⁹, mientras que los agonistas del receptor 5-HT_{2C} inhiben la producción de melatonina³⁰. Por otra parte, los datos *in vivo* indican que la agomelatina aumenta los valores de dopamina y noradrenalina en el córtex frontal, pero no en el núcleo accumbens o en el estriado, probablemente debido al bloqueo de la acción inhibitoria de los receptores 5-HT_{2C} sobre las vías dopaminérgicas y adrenérgicas³¹. Asimismo, la agomelatina no muestra una afinidad significativa por los receptores muscarínicos, histamínicos, adrenérgicos, noradrenérgicos, dopaminérgicos o de los transportadores de monoaminas³². A diferencia de otros antidepresivos, la agomelatina carece de actividad sobre los receptores 5-HT_{1A}³³.

Estudios clínicos

En un estudio doble ciego, controlado con placebo y realizado en varones sanos de edad avanzada, la administración de 50 mg/ día de agomelatina produjo una resincronización de la temperatura corporal, de los valores de cortisol y de hormona estimuladora del tiroides, así como una estimulación de la secreción de hormona de crecimiento (GH) y de los niveles de prolactina durante el período de vigilia³⁴. Sin embargo, en estudios polisomnográficos, los patrones de sueño no mostraron ninguna modificación en esta muestra de sujetos sin depresión. Una de las posibles explicaciones de este efecto puede estar en el antagonismo del receptor 5-HT_{2C} producido por la agomelatina, ya que este antagonismo parece estar implicado en la resincronización del ritmo circadiano³⁵ y en la regulación del estado de ánimo^{36,37}.

Eficacia de la agomelatina

La eficacia de la agomelatina en el tratamiento de la depresión se ha demostrado en 3 estudios a corto plazo, aleatorizados y controlados con placebo³⁸⁻⁴⁰. Todos estos estudios han demostrado la eficacia de la agomelatina en el trastorno de-

presivo mayor a una dosis estándar de 25 mg/ día, con la posibilidad de aumentar la dosis a 50 mg/ día en los pacientes con mejoría parcial. La medida principal de eficacia en estos estudios fue el cambio en la puntuación de la HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) de 17 ítems respecto a la puntuación basal. Las medidas secundarias incluyeron la puntuación en la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) y el número de respondedores y de remisiones así como el tiempo de respuesta en la Clinical Global Impression Scale (CGI-S). En todas estas medidas, se observó una diferencia respecto a placebo favorable a la agomelatina, incluso en los pacientes con depresión de mayor gravedad. Esta diferencia ya era evidente en la segunda semana de tratamiento.

En otro estudio doble ciego⁴⁰, el criterio de respuesta clínica insuficiente se definió utilizando un sistema de respuesta interactiva en el que los médicos desconocían si el paciente había recibido un ajuste de dosis, disminuyendo de esta forma el factor de confusión creado por las expectativas del médico sobre el resultado del tratamiento. Además, la administración al grupo placebo de una dosis infraterapéutica permitió la eliminación del efecto placebo. Los pacientes tratados con placebo presentaron una tasa de no respuesta a las 2 semanas, el doble que la de los pacientes tratados con agomelatina ($p < 0,001$). Sin embargo, una limitación del estudio realizado por Olié y Kasper es que no se analizó ningún marcador circadiano para investigar la contribución de la regulación de los ritmos circadianos al mecanismo de acción de la agomelatina.

En un metaanálisis realizado con los resultados de estos 3 estudios se confirmó que la agomelatina era eficaz en los pacientes depresivos más graves⁴¹, con una mayor diferencia entre la agomelatina y el placebo a medida que aumenta la gravedad de los síntomas. También hay evidencia, a partir de un estudio abierto, de que la agomelatina añadida a litio o valproato mejora rápidamente la depresión bipolar⁴².

Tolerabilidad de la agomelatina

La agomelatina muestra una buena aceptabilidad y perfil de seguridad³⁸⁻⁴⁰. En los estudios a corto plazo realizados, el porcentaje de pacientes tratados con 25-50 mg/ día de agomelatina y que refirió al menos un efecto adverso fue bajo, al igual que el número de efectos adversos durante el período de tratamiento. Los efectos adversos indicados fueron leves-moderados, principalmente se presentaban en las primeras 2 semanas de tratamiento, fueron generalmente transitorios y no requirieron ninguna intervención. Los efectos adversos más comunes fueron cefalea, náuseas y fatiga. No se observaron cambios clínicamente relevantes en el peso corporal o la aparición de un síndrome serotoninérgico. Tampoco se observó disfunción sexual y la seguridad cardiovascular fue comparable al placebo. En general, la tasa de discontinuación del tratamiento debido a acontecimientos adversos fue similar en pacientes tratados con agomelatina 25 o 50 mg/ día o tratados con placebo.

Discontinuación

Los síntomas de discontinuación se determinaron en un estudio doble ciego controlado con placebo, realizado en 192

pacientes que recibieron 25 mg/ día de agomelatina o 20 mg/ día de paroxetina⁴³. Los síntomas de discontinuación se determinaron a la semana y a las 2 semanas después de interrumpir bruscamente un tratamiento de 12 semanas. No se observaron diferencias estadísticamente en el número de síntomas de entre los pacientes que discontinuaron la agomelatina y los que continuaron el tratamiento con agomelatina. Por tanto, en comparación con otros antidepresivos, la agomelatina presenta un menor riesgo de aparición de síntomas de discontinuación tras su interrupción brusca.

Agomelatina y alteración de los ritmos circadianos

Los trastornos del sueño son algunos de los síntomas más frecuentes relacionados con la alteración de los ritmos circadianos que se presentan en los pacientes deprimidos, ya que aproximadamente el 80% de los pacientes hospitalizados y el 70% de los pacientes ambulatorios con depresión mayor presentan dificultades para iniciar y mantener el sueño, así como despertar precoz⁴⁴. Algunos estudios han demostrado que la alteración del sueño es uno de los predictores más importantes de un nuevo episodio depresivo, mientras que un ritmo sueño-vigilia estable es esencial para la prevención de recaídas en pacientes depresivos⁴⁵. El sistema circadiano desempeña un importante papel en el control del inicio del sueño y en la distribución del sueño REM⁴⁶. En pacientes depresivos, se han observado diversas alteraciones polisomnográficas, aunque la mayor densidad del sueño REM parece ser el marcador más fiable en pacientes depresivos⁴⁶.

Varios estudios han examinado los efectos de la agomelatina sobre el sueño humano y el ritmo circadiano. En el primer estudio⁴⁷, la administración de una única dosis de agomelatina (5 o 100 mg antes de acostarse) a 6 varones sanos ocasionó un incremento significativo del sueño REM sin modificar otras fases del sueño. En el estudio de Lôô et al³⁸, las quejas y síntomas somáticos relacionados con el sueño eran inferiores en el grupo de agomelatina. Leproult et al³⁴ realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 8 varones sanos de edad avanzada. En este estudio se observó un avance de fase de entre 1,5-2 h en la temperatura corporal y la secreción de cortisol, así como un aumento en la secreción de la GH durante el período de vigilia tras la administración nocturna de 50 mg de agomelatina durante 15 días. La duración total del sueño y sus fases no se afectaron de forma significativa. En otro estudio, realizado por Lopes et al⁴⁸ en 15 pacientes depresivos, se examinó el efecto de 25 mg/ día de agomelatina durante 42 días sobre la arquitectura del sueño, observándose que la agomelatina corrige dicha alteración.

El efecto de la agomelatina sobre la arquitectura del sueño en pacientes con depresión mayor se ha investigado en otro estudio⁴⁹. Quince pacientes ambulatorios con una puntuación HAM-D basal ≥ 20 fueron tratados con 25 mg/ día de agomelatina durante 42 días. Se realizaron estudios polisomnográficos a nivel basal en los días 7, 14, y 42. Se observó un incremento de la calidad del sueño y de la densidad de ondas lentas (SWS) a partir de la semana 6, sin observarse ninguna modificación en la latencia, cantidad o densidad del

sueño REM. En conclusión, la agomelatina disminuye la latencia del sueño, mejora la continuidad y calidad del sueño, y normaliza la distribución del sueño de SWS. Estos efectos de la agomelatina sobre el sueño y sobre los ritmos circadianos son atribuibles a su novedoso mecanismo de acción.

Depresión y remisión de calidad

Durante décadas, el tratamiento de la depresión se ha centrado en la fase aguda de la enfermedad, probablemente porque en ella se requiere un tratamiento adecuado en función del tipo de depresión y de otros factores concomitantes personales (físicos y psicológicos) y ambientales. El objetivo que se plantea en esta etapa es la mejoría de la sintomatología depresiva en el plazo más breve de tiempo. Sin embargo, es evidente que la depresión va a precisar un tratamiento a largo plazo para evitar la recaída, y en la medida de lo posible la remisión de los síntomas y la total recuperación funcional del paciente.

Desde hace años, el concepto de remisión se ha incorporado a los objetivos terapéuticos de la depresión, entendiendo que la remisión completa se refiere a la ausencia de síntomas significativos de tipo depresivo durante un tiempo determinado, que se cifra en unos 2 meses. En diversos estudios se ha comprobado que la agomelatina es un fármaco con una rapidez de acción, una tasa de respuesta y una remisión significativamente superiores al placebo e incluso a otros fármacos antidepresivos en pacientes con distintos niveles de gravedad de depresión^{38,50,51}.

Esta eficacia antidepresiva y la correcta tolerabilidad de la agomelatina se complementan con algunos efectos clínicos que cabe destacar, como por ejemplo su efecto sobre algunos síntomas residuales, y la restauración de la funcionalidad y la prevención de recaídas o recurrencias. Los fármacos antidepresivos disponibles en la actualidad presentan algunas limitaciones en las tasas de remisión, fundamentalmente en el tratamiento a largo plazo, debido a la persistencia de síntomas residuales como los trastornos del sueño o la sensación subjetiva de malestar que refieren algunos pacientes. La agomelatina se ha demostrado eficaz en este ámbito, mejorando la calidad del sueño y la sintomatología residual, hechos que se traducen en una mejor remisión y en un menor riesgo de recaída o recurrencia de la sintomatología depresiva^{52,53}.

Asimismo, con valdoxan se evitan otros efectos secundarios relacionados con los actuales antidepresivos. De este modo, valdoxan ha demostrado que preserva la función sexual de los pacientes, sin alterar los parámetros relacionados con este aspecto y manteniéndola sin modificaciones⁵⁴ (fig. 2).

Conclusiones

La agomelatina es un antidepresivo con un mecanismo de acción totalmente nuevo, ya que su actividad no se basa en mecanismos de acción clásicos, como la inhibición de la recaptación o metabolismo de las monoaminas². La actividad antidepresiva de la agomelatina está basada en su agonismo de los receptores melatonínergicos y antagonismo de los

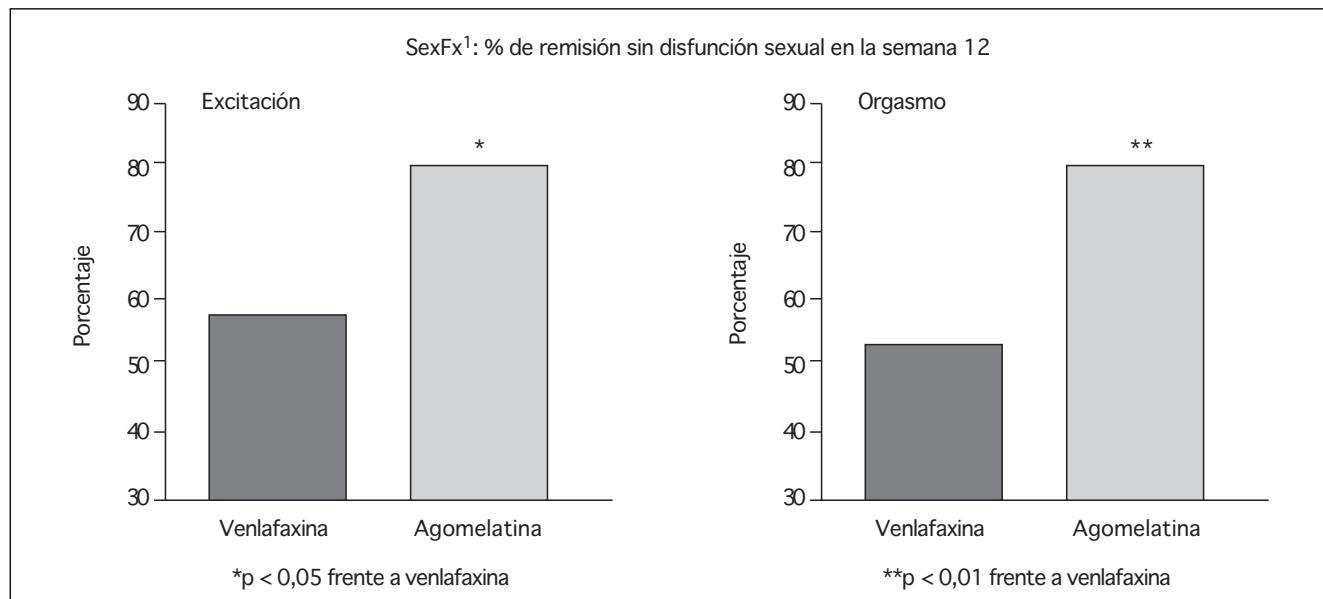


Figura 2 Agomelatina preserva la función sexual. Adaptada de Kennedy SH⁵⁴.

¹SexFx: cuestionario de función sexual (Sexual Function Questionnaire). En pacientes que remitieron y con actividad sexual a nivel basal (S12 comparado con basal).

receptores 5-HT_{2C}, mientras que su principal novedad radica en sus efectos cronobióticos sobre el sistema circadiano. La agomelatina es un antidepresivo eficaz, con tasas de respuesta y remisión similares a otros antidepresivos. El aumento de dosis de 25 a 50 mg/día es eficaz en el tratamiento de pacientes con depresión refractaria. La agomelatina presenta además un buen perfil de tolerabilidad y seguridad. La agomelatina tiene un impacto significativo sobre el sueño de los pacientes con un trastorno depresivo mayor, con una mejoría de la calidad del sueño y una disminución de su latencia. Asimismo, modifica la arquitectura del sueño y mejora la estabilidad del sueño no-REM. Estos cambios en los patrones de sueño parecen ocurrir ya en la primera semana de tratamiento y preceden a los cambios en las puntuaciones del HAM-D. A pesar de los datos prometedores aportados por los estudios doble ciego, son necesarios estudios en los que se examine la eficacia de agomelatina a más largo plazo, en pacientes de edad avanzada y en menores de 18 años.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, severity and comorbidity of twelve month DSM IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:617-27.
- Alonso J, Angermeyer MC, Lepine JP. El estudio europeo de la epidemiología de los trastornos mentales (ESEMeD) del proyecto. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;420:5-7.
- Wells KB, Stewart A, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Daniels M, et al. The functioning and well-being of depressed patients: results from the medical outcomes study. *JAMA*. 1989;262:914-9.
- Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*. 1965;122:509-22.
- Wehr TA, Wirz-Justice A. Circadian rhythm mechanisms in affective illness and in antidepressant drug action. *Pharmacopsychiatry*. 1982;15:31-9.
- Boivin DB. Influencia de sueño-vigilia y alteraciones del ritmo circadiano en trastornos psiquiátricos. *J Psychiatry Neurosci*. 2000;35:446-58.
- Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21:11-5.
- Moore RY. Circadian rhythms: basic neurobiology and clinical applications. *Annu Rev Med*. 1997;48:253-66.
- Brainard GC, Hanifin JP, Greeson JM, Byrne B, Glickman G, Gerner E, et al. Espectro de acción para la regulación de melatonina en los humanos: las pruebas de un fotorreceptor circadiano novedoso. *J Neurosci*. 2002;21:6405-12.
- Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol*. 2004;25:177-95.
- Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJM, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: nature's most versatile biological signal? *FEBS J*. 2006;273:2813-38.
- Hattar S, Lucas RJ, Mrosovsky N, Thompson S, Douglas RH, Hankins MW, et al. Melanopsin and rod-cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice. *Nature*. 2003;424:76-81.
- Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, Cardinali DP. Role of melatonin system in the control of sleep. *CNS Drugs*. 2007;21:995-1018.
- Turek FW. From circadian rhythms to clock genes in depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22 Suppl 2:S1-8.
- Tsujimoto T, Yamada N, Shimoda K, Kanada K, Takahashi S. Circadian rhythms in depression. Part II: circadian rhythms in inpatients with various mental disorders. *J Affect Disord*. 1990;18:199-210.

16. Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2468-73.
17. Claustre B, Chazot G, Brun J, Jordan D, Sassolas G. Uncronobiológico estudio de la melatonina y la secreción de cortisol en pacientes depresivos: plasma la melatonina, un marcador bioquímico en la depresión mayor. *Biol Psychiatry.* 1984;19:1215-28.
18. Paccierotti C, Iapichino S, Bossini L, Rleraccini F, Castrogiovanni P. Melatonin in psychiatric disorders: a review on the melatonin involvement in psychiatry. *Front Neuroendocrinol.* 2001;22:18-32.
19. Crasson M, Kjiri S, Colin A, Krir K, L'Hermite-Baleriaux M, Anseau M, et al. Serum melatonin and urinary 6-sulphatoxy-melatonin in major depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29:1-12.
20. Palazidou E, Papadopoulos A, Ratcliff H, Dawling S, Checkley SA. Noradrenaline uptake inhibition increases melatonin secretion, a measure of noradrenergic neurotransmission, in depressed patients. *Psychol Med.* 1992;22:309-15.
21. Carvalho LA, Gorenstein C, Moreno RA, Markus RP. Melatonin levels in drug-free patients with major depression from the southern hemisphere. *Psychoneuroendocrinology.* 2006;31:761-8.
22. Dalton EJ, Rotondi D, Levitan RD, Kennedy SH, Brown GM. Use of slow-release melatonin in treatment-resistant depression. *J Psychiatry Neurosci.* 2000;25:48-52.
23. 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-hydroxytryptamine 2C receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;306:954-64.
24. Delagrange P, Boutin JA. Therapeutic potential of melatonin ligands. *Chronobiol Int.* 2006;23:413-8.
25. 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.
26. Riedel WJ, Klaassen T, Griez E, Honig A, Menheere PPCA, Van Praag HM. Dissociable hormonal, cognitive and mood responses to neuroendocrine challenge: evidence for receptor-specific serotonergic dysregulation in depressed mood. *Neuropsychopharmacology.* 2002;26:358-67.
27. Masana MI, Benloucif S, Dubocovich ML. Circadian rhythm of MT1 melatonin receptor expression in the suprachiasmatic nucleus of the C3H/HeN mouse. *J Pineal Res.* 2000;28:185-92.
28. Holmes MC, French KL, Seckl JR. Dysregulation of diurnal rhythms of serotonin 5-HT2C and corticosteroid receptor gene expression in the hippocampus with food restriction and glucocorticoids. *J Neurosci.* 1997;17:4056-65.
29. Kennaway DJ, Moyer RW, Voultsios A, Varcoe TJ. Serotonin, excitatory aminoacids and the photic control of melatonin rhythms and SCN c-FOS in the rat. *Brain Res.* 2001;897:36-43.
30. Kennaway DJ, Moyer RW. Serotonin 5-HT2c agonists mimic the effect of light pulses on circadian rhythms. *Brain Res.* 1998;806:257-70.
31. Zupancic M, Guilleminault C. Agomelatine: a preliminary review of a new antidepressant. *CNS Drugs.* 2006;20:981-92.
32. Dubocovich ML. Drug evaluation: agomelatine targets a range of major depressive disorder symptoms. *Curr Opin Investig Drugs.* 2006;7:670-80.
33. Hanoun N, Mocaer E, Boyer PA, Hamon M, Lanfumey L. Differential effects of the novel antidepressant agomelatine (S 20098) versus fluoxetine on 5-HT1A receptors in the rat brain. *Neuropharmacology.* 2004;47:515-26.
34. Leproult R, Van Onderbergen A, L'Hermite-Baleriaux M, Van Cauter E, Copinschi G. Phase-shifts of 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.
35. Varcoe TJ, Kennaway DJ, Voultsios A. Activation of 5-HT2C receptors acutely induces per gene expression in the rat suprachiasmatic nucleus at night. *Brain Res Mol Brain Res.* 2003;119:192-200.
36. Gurevich I, Tamir H, Arango V, Dwork AJ, Mann JJ, Schmauss C. Altered editing of serotonin 2C receptor pre-mRNA in the prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Neuron.* 2002;34:349-56.
37. Yamada J, Sugimoto Y. Effects of 5-HT2 receptor antagonists on the antiimmobility effects of imipramine in the forced swimming test with mice. *Eur J Pharmacol.* 2001;427:221-5.
38. Loo H, Hale A, D'Haenens H. Determination of the dose of agomelatine, a melatoninergic agonist and selective 5-HT2C antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebocontrolled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17:239-47.
39. Kennedy S, Emsley PA. Placebocontrolled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006;16:93-100.
40. Olié JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT2C antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007;10:661-73.
41. Montgomery SA, Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebocontrolled studies on agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007;22:283-91.
42. Calabrese JR, Guelfi JD, Perdrizet-Chevallier C. Agomelatine bipolar study group. Agomelatine adjunctive therapy for acute bipolar depression: preliminary open data. *Bipolar Disord.* 2007;9:628-35.
43. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2004;19:271-80.
44. Bencia RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. El sueño y psiquiátricos trastornos. Un meta-análisis. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49:651-68.
45. Cole MG, Dendukuri N. Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2003;160:1147-56.
46. Riemann D, Berger M, Vodelholzer U. Sleep and depression: results from psychobiological studies: an overview. *Biol Psychol.* 2001;57:67-103.
47. Cajochen C, Krauchi K, Mori D, Graw P, Wirz-Justice A. Melatonin and S-20098 increase REM sleep and wake-up propensity without modifying NREM sleep homeostasis. *Am J Physiol.* 1997;272:R1189-96.
48. Lopes MC, Quera-Salva MA, Guilleminault C. Cyclic alternating pattern in the nREM sleep of patients with major depressive disorder: baseline results and change overtime with a new antidepressant: agomelatine. *Sleep Med.* 2005;6 Suppl 2:87-8.
49. Quera-Salva MA, Vanier B, Laredo J, Hartley S, Chapopot F, Moulin C, et al. Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007;10:691-6.
50. Goodwin GM. Clinical Studies on the efficacy of agomelatine on depressive symptoms. *CNS Drugs.* 2009;23 Suppl 2:35-9.
51. Kennedy SH. Agomelatine. Efficacy at each phase of antidepressant treatment. *CNS Drugs.* 2009;23 Suppl 2:41-7.
52. Bourin M, Prica C. Melatonin receptor agonist agomelatine: a new drug for treating unipolar depression. *Curr Pharmaceutical Design.* 2009;15:1675-82.
53. Agid Y, Buzsaki G, Diamond DM, Frackowiak R, Giedd J, Girault JA, et al. How can drug discovery for psychiatric disorders be improved? *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6:189-201.
54. Kennedy SH. A double blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28:329-33.