



**Universidad Nacional Autónoma de México**



**Facultad de Medicina**

**Departamento de Psicología Médica,  
Psiquiatría y Salud Mental**

**Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz**

Estudio de Asociación del polimorfismo T3111C CLOCK con alteraciones en la Calidad del Sueño en Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA  
EN PSIQUIATRÍA PRESENTA:

CÉSAR ENRIQUE GASPAR BARBA

Asesores:

Dr. Carlos Sabás Cruz Fuentes  
Tutor Teórico

Dra. Martha Patricia Ontiveros Uribe  
Tutora Metodológica

México, D. F. a Mayo 13 de 2009.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **DEDICATORIA**

A a mi madre, que con su ejemplo me ha enseñado a trabajar, que ha sabido escuchar, educar, guiar, amar; que ha sido una amiga, una aliada; en suma, porque ha sido una madre en toda la extensión de la palabra. A mis hermanos Fernando, Janet y Leonel. También a mi Abuela Consuelo por su cariño, a mis tíos y tías, a mis primos que han estado al pie del cañón, sobre todo a Alejandra y a Bárbara, a quienes tengo especialmente presentes.

A la familia que hemos formado: Alfredo, Isabela y Ana Victoria, por el amor, los domingos en el parque y la esperanza y fuerza que me inyectan cada vez que estoy con ustedes.

También a mis dos grandes hermanos: Eva Marcela y José Ángel (Yoyo), ¿qué sería de mí sin ustedes?

## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Martha P. Ontiveros Uribe, quien siempre mantuvo la mejor disposición para apoyar este trabajo. Al Dr. Carlos S. Cruz Fuentes, por el tiempo, la paciencia, la oportunidad y sobretodo la orientación. Gracias a ambos.

Quiero agradecer la invaluable ayuda del Dr. Alejandro Nenclares y el Dr. Alejandro Jiménez Genchi, quienes pacientemente me explicaron y apoyaron en todo momento, así como del equipo de investigación del Laboratorio de Genética: Male, Charly y Gaby. Especialmente a la paciencia y apoyo de Amado y Ary, sin los cuales este trabajo no hubiera sido posible. Al personal del laboratorio clínico que me apoyo sin restricción alguna (en especial a la Dra. Julia Moreno, Lupita y Eliud). Al laboratorio de sueño (especialmente a Manuel Cruz), quienes se desvelaron por la ciencia: ¡sigan así! A los que estuvieron en preconsulta: Dra. Laura Pérez, Dr. Miguel Zamudio, Dr. Emmanuel Sarmiento, Dra. Yanik Osorio, Dr. Omar Náfate, Dra. Griselda Flores.

Además gracias a mis amigos por su apoyo en los momentos difícil y su compañía en las situaciones agradables: Dra. Xóchitl Duque, Dr. Emmanuel Sarmiento, Dr. Jesús Suárez.

Gracias al Dr. John Leonardo Díaz Galvis, quien tuvo a bien orientarme y dirigirme en el camino de la Genética Psiquiátrica.

A las autoridades que me permitieron realizar la rotación en Bologna, Italia.

*I would like to thanks the Dr. Alessandro Serretti & his research group's support: Laura Mandelli, Antonio Drago, Alberto Chiesa, Sara Gibiino, Diana de Ronchi, especially thanks to Raffaella Calati.*

<b>DEDICATORIA</b> .....	<b>IV</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>V</b>
<b>LISTA DE TABLAS Y FIGURAS</b> .....	<b>VI</b>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>VIII</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>X</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>1. TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR.</b> .....	<b>1</b>
<b>2. DESORGANIZACIÓN CIRCADIANA EN EL TDM.</b> .....	<b>1</b>
2.1 ALTERACIONES DEL CICLO SUEÑO-VIGILIA EN DEPRESIÓN. ....	3
<b>3. FACTORES BIOLÓGICOS QUE SUBYACEN EL CONTROL DE LOS RITMOS CIRCADIANOS.</b> .....	<b>4</b>
<b>4. GENES RELOJ (CLOCK GENES O GENES CLOCK).</b> .....	<b>7</b>
4.1 GEN CLOCK. ....	8
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>10</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>11</b>
<b>GENERAL</b> .....	<b>11</b>
<b>ESPECÍFICOS</b> .....	<b>11</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>12</b>
<b>1. TIPO DE ESTUDIO</b> .....	<b>12</b>
<b>2. POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.</b> .....	<b>12</b>
<b>3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.</b> .....	<b>12</b>
<b>4. VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN.</b> .....	<b>14</b>
A. <i>MINI ENTREVISTA NEUROPSIQUIÁTRICA INTERNACIONAL.</i> .....	14
B. <i>ESCALA DE DEPRESIÓN DE HAMILTON (HAM-D<sub>21</sub>).</i> .....	14
C. <i>ESCALA DE SOMNOLENCIA DE EPWORTH (ESE).</i> .....	15
D. <i>ESCALA ATENAS DE INSOMNIO (EAI).</i> .....	16
E. <i>ÍNDICE DE CALIDAD DE SUEÑO DE PITTSBURGH (ICSP).</i> .....	16
F. <i>CUESTIONARIO DE MATUTINIDAD-VESPERTINIDAD DE HORNE-ÖSTBERG (MEQ).</i> .....	17
G. <i>REGISTROS POLISOMNOGRÁFICOS (PSG).</i> .....	17
H. <i>ANÁLISIS GENÉTICO.</i> .....	19
<b>5. RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.</b> .....	<b>20</b>
A. <i>RECOLECCIÓN DE DATOS.</i> .....	20

<i>B. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</i> .....	21
<b>6. IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO</b> .....	<b>23</b>
<b><u>RESULTADOS</u></b> .....	<b><u>24</u></b>
<b>1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE ACUERDO A LOS CRONOTIPOS</b> .....	<b>24</b>
<b>2. SOMNOLENCIA DIURNA. ANÁLISIS DE LA SUBMUESTRA DE PACIENTES DE SEXO FEMENINO</b> .....	<b>30</b>
<b>3. ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO T3111C CON ALTERACIONES DEL SUEÑO</b> .....	<b>34</b>
<b><u>DISCUSIÓN</u></b> .....	<b><u>40</u></b>
<b>1. DE LA INFLUENCIA DEL CRONOTIPO EN LOS SÍNTOMAS DEPRESIVOS</b> .....	<b>40</b>
1.1 LIMITACIONES.....	43
<b>2. DE LA SOMNOLENCIA DIURNA EN PACIENTES DEPRIMIDAS</b> .....	<b>44</b>
2.1 LIMITACIONES.....	46
<b>3. DE LA NO ASOCIACIÓN DE T3111C CLOCK CON ALTERACIONES DEL SUEÑO EN PACIENTES DEPRIMIDOS</b> .....	<b>47</b>
<b><u>CONCLUSIONES</u></b> .....	<b><u>50</u></b>
<b><u>REFERENCIAS</u></b> .....	<b><u>51</u></b>
<b><u>ANEXOS</u></b> .....	<b><u>62</u></b>
I. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	62
II. ESCALA DE SOMNOLENCIA DE EPWORTH.....	64
III. ESCALA ATENAS DE INSOMNIO.....	66
IV. ÍNDICE DE CALIDAD DE SUEÑO DE PITTSBURGH.....	68
V. CUESTIONARIO DE MATUTINIDAD-VESPERTINIDAD DE HORNE-ÖSTBERG.....	71
VI. HIPNOGRAMAS.....	75

## RESUMEN

**Antecedentes:** Las alteraciones del ritmo circadiano representan una característica central en depresión; específicamente los trastornos del sueño son frecuentemente reportados y se encuentran en mayor medida bajo control genético. Además, existe una posible relación entre la depresión y los cronotipos. Se cree que varios genes mantienen el control de los ritmos circadianos, entre ellos, el polimorfismo de nucleótido único (SNP) en el gen CLOCK (T3111C, rs1801260) ha sido estudiado en asociación con una variada gama de fenotipos, incluyendo alteraciones en el sueño en pacientes con trastornos afectivos. Los objetivos de este estudio fueron: (1) describir las características del sueño en pacientes deprimidos de acuerdo a los cronotipos, (2) describir la calidad de sueño en pacientes deprimidos con y sin somnolencia diurna excesiva (SDE), (3) estudiar la asociación entre la calidad del sueño y la severidad del episodio depresivo; y (4) investigar el efecto de las variantes de CLOCK con insomnio, SDE, calidad de sueño y severidad del episodio depresivo en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM).

**Métodos:** Se incluyeron a 100 pacientes diagnosticados con TDM de acuerdo a los criterios del DSM-IV conforme la entrevista MINI (edad:  $34 \pm 11.74$  años, rango: 18-60 años; mujer/hombre: 79/21). Se realizó además un sub-análisis incluyendo sólo a 78 pacientes mujeres ( $34.17 \pm 11.37$  años; rango: 18-60 años). Al momento de la admisión al estudio se aplicó el HAM-D<sub>21</sub>. Se les solicitó a los pacientes que contestaran las siguientes escalas: Escala de Somnolencia de Epworth (ESE), Escala Atenas de Insomnio (EAI), Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (ICSP) y Cuestionario de matutinidad-vespertinidad (MEQ). Además se realizaron procedimientos estándar para identificar el polimorfismo T3111C del gen CLOCK. Se realizó un análisis de regresión lineal para el control de variables. Se utilizó el software Haploview 3.2 para calcular el equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE). Todos los valores de  $p$  fueron a dos colas, con una significancia estadística de 0.05.

**Resultados:** De acuerdo a los puntajes del MEQ, los pacientes fueron clasificados en tres grupos: cronotipo vespertinos (n=18), indiferenciado (n=61) y matutino (n=21). La edad fue diferente entre los cronotipos, de tal forma que los matutinos fueron mayores. El cronotipo vespertino mostró mayores puntajes en: pensamientos suicidas, disfunción en

trabajo y actividades, severidad del episodio depresivo, ansiedad y proporción de síntomas melancólicos. En los pacientes con cronotipo vespertino se encontró mayor asociación con el reactivo “disfunción diurna” (del ICSP), no así en los otros cronotipos. Otro análisis se realizó al incluir sólo pacientes del sexo femenino y fueron clasificadas en dos grupos: con (43.5%) y sin (56.5%) SDE. No hubo diferencia con respecto a la comorbilidad, variables sociodemográficas (excepto empleo,  $p= 0.001$ ) o clínicas. En general, los dos grupos fueron homogéneos en los patrones de sueño. Además estudiamos a la muestra de acuerdo al genotipo de CLOCK, no se encontró una desviación del HWE. No hubo diferencias significativas respecto a los genotipos o alelos cuando se estudiaron los reactivos o clusters del HAM-D<sub>21</sub>; tampoco cuando se estudiaron respecto a los subtipos melancólico, recurrente o psicótico. No encontramos diferencias en la comorbilidad o los puntajes de las escalas aplicadas al ser estudiada la muestra de acuerdo al genotipo o presencia de alelos.

**Conclusión:** Nuestros datos sugieren la idea que los cronotipos tienen un impacto en las características de los episodios depresivos, con mayor severidad para el cronotipo vespertino. Sobre todo, nuestros hallazgos no apoyan la hipótesis que el polimorfismo T3111C de CLOCK tenga un efecto en las alteraciones del sueño en el TDM.

## ABSTRACT

**Background:** Circadian alterations represent a central feature in depression; specifically sleep abnormalities are the most frequently reported and are under genetic control. Besides, a possible relationship among depression and chronotypes has emerged. Several genes are thought to maintain the control of circadian rhythms, among those, an SNP in CLOCK gene (rs1801260) has been studied in association with a wide range of phenotypes, including sleep disturbances in affective patients. The aim of this study were: (1) to describe the sleep features of depressed patients according to the chronotypes; (2) to describe the quality of sleep of depressed patients with and without EDS and to study the association with depression severity; and (3) to investigate the possible effect of CLOCK gene variants on insomnia, daytime sleepiness, quality of sleep and depression severity in a MDD patients sample.

**Method:** 100 patients diagnosed with MDD according to the MINI were included (age:  $34 \pm 11.74$ , range: 18-60 years; female/male: 79/21). A sub-analysis was performed including just 78 female depressed outpatients ( $34.17 \pm 11.37y$ ; range 18-60y). At admission the HRSD was administered. Patients were also administered the MEQ, ESS, AIS and the PSQI. Besides, standard protocols were performed to identify rs1801260. The means of the AIS, ESS, PSQI and HRSD scales for subjects according to the genotype were compared through the Student t-test for independent samples. General Linear Model was used for confounding variables control. Haploview 3.2 was used to test for HWE. All p values were 2-tailed, and statistical significance was conservatively set at the 0.05 level.

**Results:** According to MEQ scores the patients were classified in three groups: a) eveningness (n=18), b) neither (n=61) and c) morningness type (n=21). The age was different among chronotypes, being morningness-type patients older. The eveningness-type group showed higher scores in suicidal thoughts, more impaired work and activities, more severe depressive episodes, higher scores on the anxiety cluster and higher proportion of melancholic symptoms. We did not find association between sleep parameters and specific chronotypes, except for more *diurnal dysfunction* in eveningness patients. The second analysis was performed including just female patients, and were classified in two groups: with (43.5%) and without (56.5%) EDS. There were no

differences with regard to comorbidity, socio-demographic (except for employment,  $p=0.001$ ) or HRSD variables. In general, the two groups were homogenous in the sleep patterns, with no difference in quality or sleep efficiency. Besides, we analyzed the sample according to the T3111C polymorphism: there was no significant deviation from HWE in the sample. No significant difference was found concerning genotypes or allele groups and the HRSD items or clusters; neither the clinical *melancholic*, recurrent nor *psychotic* depression subtype. We found no difference between genotypes according to the comorbidity, the ESS, the AIS or the PSQI total scores, nor the chronotypes distribution.

**Conclusion:** Our data suggest the idea that chronotypes have an impact on depressive episodes features, with higher severity for the eveningness-type. Overall, our findings do not support the hypothesis that CLOCK genotype has an effect on sleep disturbances in MDD.

# INTRODUCCIÓN

## **1. Trastorno Depresivo Mayor.**

Por casi 2,500 años, los trastornos del ánimo se han descrito como una de las enfermedades humanas más comunes (Al-Windi, 2005), pero sólo recientemente han sido objeto del interés de la salud pública (von Knorring, Akerblad, Bengtsson, *et al*, 2006). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha colocado a la depresión como la cuarta en la lista de los problemas más urgentes de salud alrededor del mundo (Goldberg, 2006; Sartorius, 2001). El trastorno depresivo mayor (TDM) está reportado como el más común de los trastornos del estado de ánimo (Khandelwal, 2001; Mojtabai, 2001), el cual se puede manifestar como un episodio único, aunque la mayoría de las veces es de curso recurrente (Olgiami, Serretti, Rossini, *et al*, 2007). El pronóstico de recuperación de un episodio agudo es bueno para algunos de los pacientes con TDM, aunque tres cuartas partes experimentan recurrencias a lo largo de su vida, con grados variables de síntomas residuales entre los episodios (Kendler, Gatz, Gardner, *et al*, 2006; Mojtabai, 2001; Storosum, van Zwieten, Vermeulen, *et al*, 2001).

## **2. Desorganización circadiana en el TDM.**

Durante los últimos 25 años, la depresión ha sido asociada a anomalías en el ritmo circadiano (Van Cauter & Turek, 1986). El hecho de que tantos ritmos diferentes hayan sido encontrados alterados en pacientes con depresión, incluyendo los perfiles diarios de prolactina (Cavallaro, Cocchi, Angelone, *et al*, 2004; Ebert, Kaschka, Stegbauer, *et al*, 1993; Whale, Quested, Laver, *et al*, 2000), cortisol (Holsboer, 2001; Parker, Schatzberg & Lyons, 2003), tirotrópina (Kasper, Sack, Wehr, *et al*, 1988; Souetre, Salvati, Wehr, *et al*, 1988), melatonina (Danilenko & Putilov, 2005; Srinivasan, Smits, Spence, *et al*, 2006), temperatura corporal (Baehr, Revelle & Eastman, 2000; Lerer, Gelfin, Gorfine, *et al*, 1999; Schwartz, Rosenthal, Turner, *et al*, 1997), así como tiempo para ir a dormir y estructura del sueño (Linkowski, Mendlewicz, Leclercq, *et al*, 1985; Mendlewicz, Linkowski, Kerkhofs, *et al*, 1985), indican que esas alteraciones no son únicas, sino que

corresponden a un origen central, el cual involucra al marcapasos circadiano del sistema nervioso y la maquinaria molecular que subyace a la generación de ritmos circadianos (Crocq, 2008; Le Strat, Ramoz & Gorwood, 2008; McClung, 2007; Turek, 2007).

Un meta-análisis (Benca, Obermeyer, Thisted, *et al*, 1992) reveló que los trastornos del ritmo circadiano (e.g. anormalidades en la temperatura y la secreción de cortisol) podrían distinguir subgrupos de pacientes deprimido de controles. Un subgrupo de estos pacientes tiene alteraciones en el ritmo circadiano que se manifiestan por oscilaciones diarias del estado de ánimo (v.g. cambios marcados en el ánimo durante el día en el cual pueden estar severamente deprimidos en la mañana y volverse casi eutímicos durante la tarde). Estas alteraciones llamativas en el ánimo siguen un patrón de 24 horas y pueden persistir por muchos meses en individuos no tratados (Benedetti, Barbini, Colombo, *et al*, 1996). La temperatura corporal elevada durante la noche es una de las anormalidades circadianas mas consistentemente observadas en depresión (Avery, Wildschiodtz & Rafaelsen, 1982; Duncan, 1996; Souetre, Salvati, Belugou, *et al*, 1989; Souetre, Salvati, Wehr, *et al*, 1988; Szuba, Guze & Baxter, 1997), sin embargo, esto no es el caso de todos los pacientes; el efecto podría estar asociado al marcapasos circadiano central (Lowrey & Takahashi, 2000; Meijer & Rietveld, 1989; Ripperger, Shearman, Reppert, *et al*, 2000; Young, Wager-Smith, Vossall, *et al*, 1996).

Además, un subgrupo de pacientes deprimidos tienen incremento en la secreción diurna y nocturna de cortisol (Branchey, Weinberg, Branchey, *et al*, 1982; Carpenter & Bunney, 1971b; Jarrett, Coble & Kupfer, 1983; Linkowski, Mendlewicz, Leclercq, *et al*, 1985; Souetre, Rosenthal & Ortonne, 1988). La fase avanzada en la secreción nocturna de cortisol en relación al inicio del sueño ofrece evidencia clínica compatible con alteraciones en el ritmo circadiano (Carpenter & Bunney, 1971a; Halbreich & Endicott, 1985; Jarrett, Coble & Kupfer, 1983; Linkowski, Mendlewicz, Leclercq, *et al*, 1985). Los patrones anormales de sueño en TDM incluyen disminución de la fase de latencia del sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) y despertares tempranos que están asociados con depresión (Gillin & Borbely, 1985). Esto sugiere que, posiblemente, la depresión puede involucrar un proceso débil de acoplamiento entre el marcapasos interno

y supone sensibilidad anormal a los estímulos ambientales tales como la luz (Souetre, Salvati, Belugou, *et al*, 1989). Esto podría ser el resultado de genes reloj mutados o alterados a la fotosensibilidad. Históricamente, antes del descubrimiento de los genes reloj, los conceptos de “*fases circadianas susceptibles*” durante los cuales cambios abruptos de ritmos circadianos culminaban en depresión en individuos predispuestos, había sido propuesto y estudiado por varios grupos de investigación (Wehr, Sack, Rosenthal, *et al*, 1983; Wehr & Wirz-Justice, 1982; Wirz-Justice, Benedetti, Berger, *et al*, 2005; Wirz-Justice, Puhlinger & Hole, 1976; Wirz-Justice & Van den Hoofdakker, 1999).

### *2.1 Alteraciones del Ciclo Sueño-Vigilia en Depresión.*

El ritmo de sueño-vigilia, es quizás uno de los más familiares para la mayoría de los seres humanos, debido a que existe una constante presencia del mismo. Cada 24 horas, tenemos un episodio de sueño (usualmente entre las 23:00 y las 07:00 horas) y nos mantenemos más o menos despiertos el resto del tiempo. Existen otros ritmos, como el de la temperatura corporal (Baehr, Revelle & Eastman, 2000), en donde su pico máximo se sitúa cuando iniciamos nuestro sueño por la noche, mientras que su punto más bajo ocurre en la madrugada. La secreción de diversas hormonas y de electrolitos en la orina son también ejemplos de ritmos circadianos (Armitage, 2007; Ebisawa, 2007; Panda, Hogenesch & Kay, 2002).

Un ritmo que frecuentemente se altera en la depresión es el de sueño-vigilia (Armitage, 2007; Benca, Obermeyer, Thisted, *et al*, 1992; Clark, Frank & Brown, 2001; Chellappa & Araujo, 2006; Chellappa & Araujo, 2007; Ford & Cooper-Patrick, 2001; Papadimitriou, Dikeos & Soldatos, 2003; Roth, Jaeger, Jin, *et al*, 2006; Ursin, 2002). De hecho, se ha estimado que entre el 50 al 85% de los sujetos con TDM presentan alteraciones del sueño (Ford & Cooper-Patrick, 2001; Lader, 2007). El 70% de los pacientes con TDM refieren insomnio (tardío e intermedio) como la manifestación cardinal del síntoma relacionado al sueño (Ford & Cooper-Patrick, 2001; Lader, 2007).

Los datos polisomnográficos de la depresión han sido reproducidos por numerosos investigadores en diferentes laboratorios del mundo (Cartwright, 1983; Duncan, Gillin, Post, *et al*, 1980; Gillin & Borbely, 1985; Kupfer, Ehlers, Frank, *et al*, 1991; Mendelson, 1987; Taub, Hawkins & Van de Castle, 1978; Thase, Kupfer & Ulrich, 1986) y consisten en:

- (1) latencia acortada al primer episodio de sueño de movimientos oculares rápidos (SMOR) de la noche,
- (2) aumento en la duración del primer SMOR de la noche,
- (3) aumento en la densidad de los MOR por minuto en el SMOR,
- (4) disminución de sueño delta, y
- (5) fragmentación del sueño.

Algunas de estas características del sueño en el paciente con TDM persisten aun en la fase de remisión, por lo cual se ha propuesto que se trata de un marcador de rasgo bajo control genético (Archer, Robilliard, Skene, *et al*, 2003; Burioka, Koyanagi, Endo, *et al*, 2008; Gottlieb, O'Connor & Wilk, 2007; Kimura & Winkelmann, 2007; Lattuada, Cavallaro, Benedetti, *et al*, 2004; Mishima, Tozawa, Satoh, *et al*, 2005; Ohno & Sakurai, 2008; Robilliard, Archer, Arendt, *et al*, 2002; Tafti & Franken, 2007; Taheri & Mignot, 2002; von Schantz & Archer, 2003).

### **3. Factores biológicos que subyacen el control de los ritmos circadianos.**

En cronobiología un *zeitgeber* es un estímulo que pone en la misma fase de oscilación a dos ritmos, uno exógeno (v.g. la rotación de la tierra) con otro endógeno (v.g. ciclo sueño-vigilia). El principal *zeitgeber* (Grandin, Alloy & Abramson, 2006; Wever, 1980) de nuestro marcapaso interno es la luz (Lambert, Reid, Kaye, *et al*, 2002; Terman, Terman, Lo, *et al*, 2001; Whitmore, Foulkes & Sassone-Corsi, 2000). Por supuesto que en el ser humano pueden existir otros sincronizadores (Grandin, Alloy & Abramson, 2006), como el del reloj, los horarios del trabajo, las comidas, las interacciones sociales, etc. La duración de los ritmos circadianos en el humano no es exactamente de 24 horas, sino que tiene una duración ligeramente mayor (v.g. 25 horas); esto explica el *corrimiento libre*

(del inglés *free running*) (Sack, Auckley, Auger, *et al*, 2007b), que es el fenómeno que sucede cuando una persona es estudiada en un ambiente de aislamiento y eventualmente presenta un cambio respecto el tiempo externo.

El concepto del marcapaso o reloj endógeno se hizo realidad recientemente, por un lado con la identificación de la actividad oscilatoria del núcleo supraquiasmático (NSQ) (Klein, Moore & Repper, 1991; Meijer & Rietveld, 1989) y por otro con las conexiones que ésta estructura tiene con la retina (Shearman, Zylka, Weaver, *et al*, 1997; Zylka, Shearman, Weaver, *et al*, 1998), con otras estructuras hipotalámicas (Abrahamson, Leak & Moore, 2001) y del tálamo (Moore & Silver, 1998). Mediante estudios con aminoácidos marcados radioactivamente e inyectados en la retina de roedores, se pudo identificar una vía no visual que va de la retina al NSQ (Abrahamson & Moore, 2001; Ibata, Okamura, Tanaka, *et al*, 1999) que es la fuente de ingreso de la información luminosa del medioambiente (Ueyama, Krout, Nguyen, *et al*, 1999). El NSQ se localiza en la parte anterior del hipotálamo, sobre el quiasma óptico, a cada lado y cercano a la proximidad del tercer ventrículo. En el NSQ hay una oscilación constante de disparo de sus neuronas a lo largo de las 24 horas; existen otras aferencias al NSQ como son las del cuerpo geniculado lateral. A su vez, una de las eferencias del NSQ va a bajar hasta la médula cervical superior y de ahí al ganglio cervical superior, de donde se emite un nervio recurrente (*nervio conarii*) que conecta a la glándula pineal (Khaldy, Leon, Escames, *et al*, 2002). Esta glándula produce, entre otras sustancias, a la melatonina (Brainard, Rollag & Hanifin, 1997), la cual es una hormona indolamínica (no proteica) que se libera durante la oscuridad independientemente de si el animal es diurno o nocturno, en cuenta a su patrón de actividad. La melatonina a su vez tiene varias funciones, una de las mas notables es la de regular al mismo NSQ (Khaldy, Leon, Escames, *et al*, 2002). En efecto, en ésta estructura se ha encontrado una elevada densidad de receptores a melatonina (Khaldy, Leon, Escames, *et al*, 2002), cuyo efecto en este núcleo parece ser el de informar, a manera de un mecanismo de retroalimentación, sobre como funcionan los ritmos endógenos comandados por el NSQ.

Algunas células individuales aisladas del NSQ demuestran ritmos circadianos de actividad eléctrica que sugieren que cada célula tiene la capacidad de regular su propio ritmo (Welsh, Logothetis, Meister, *et al*, 1995). Se cree que la sincronización de estas neuronas provee organización temporal para los sistemas efectores regulados por el NSQ (Moore & Silver, 1998). Las lesiones del NSQ interrumpen las oscilaciones circadianas produciendo arritmicidad. La implantación de células fetales del NSQ reestablece el ritmo en animales lesionados, aunque las nuevas oscilaciones circadianas imitan aquellas del donador, mas que aquellas del huésped de NSQ (Pickard, Weber, Scott, *et al*, 1996).

Las interacciones del NSQ con la glándula pineal producen cambios en la fisiología y el comportamiento que afectan el sueño, la temperatura nocturna, el cortisol, y la síntesis de melatonina y neuropéptidos. Una vía involucrada en estas interacciones es la del elemento modulador que responde a AMP cíclico (CREM, del inglés *cyclic-AMP-responsive element modulator*) el cual se expresa cíclicamente en la glándula pineal en respuesta a señales del NSQ. CREM exhibe ritmicidad circadiana de tal forma que sus niveles pico son durante la noche y se encuentra ausente durante el día. El represor temprano inductor cAMP (ICER, del inglés *inducible cAMP early repressor*) (Domschke, Kuhlenbaumer, Schirmacher, *et al*, 2003) interactuando con CREM puede proporcionar mecanismos potenciales para configurar la síntesis oscilatoria de hormonas (e.g. melatonina) por medio de la represión periódica de la transcripción del gen. Además, los cambios en la fotoperiodicidad pueden ayudar a explicar los cambios a la baja que afectan la actividad pineal (Cote, Schussler, Boularand, *et al*, 2002; Khaldy, Leon, Escames, *et al*, 2002).

La organización precisa del reloj corporal mantiene un papel crítico en la función de los genes reloj para la adaptación y la regulación interna de mecanismos fisiológicos y comportamientos en un gran espectro de organismos (Bunney & Bunney, 2000; Turek & Kolker, 2001), incluyendo a los humanos (Ebisawa, 2007; Gomez-Abellan, Hernandez-Morante, Lujan, *et al*, 2008; Turek, 2007).

#### 4. Genes reloj (*Clock genes* o *Genes clock*).

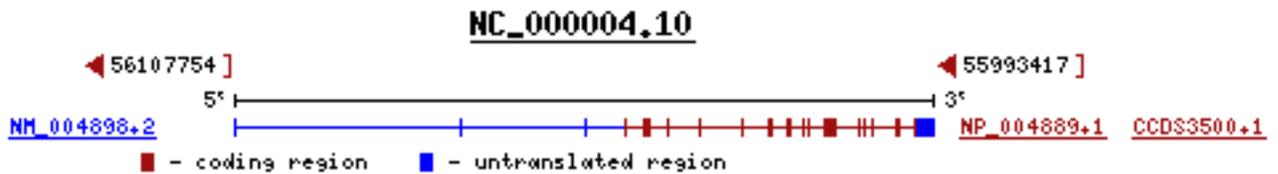
El control del ritmo circadiano es un proceso complejo que involucra muchos factores ambientales, genéticos y fisiológicos. Los mecanismos moleculares del reloj circadiano son características altamente conservadas entre varias especies, y la maquinaria circadiana tiene relativamente pocos componentes. Los dos criterios sugeridos para los genes reloj incluyen: (1) que mantengan el ritmo circadiano en oscuridad constante y (2) que puedan ser entrenados a un nuevo ciclo de luz y oscuridad (adelantar o retrasar en respuestas a los cambios en la luz). Existe un alto grado de homología entre los genes reloj de mamíferos y aquellos de organismos inferiores (Dunlap, 1999). Entonces, puede ser posible que las mutaciones identificadas de los genes reloj en organismos inferiores (ver (Boothroyd & Young, 2008; Rosato, Tauber & Kyriacou, 2006; Siepka, Yoo, Park, *et al*, 2007; Ueda, 2007; Young, Wager-Smith, VossHall, *et al*, 1996)) tengan sus contrapartes mamíferas y pueden ser genes candidatos para enfermedades humanas, en particular aquellas asociadas con anomalías en el ritmo circadiano (Armitage, 2007; Bunney & Porkin, 2008; Ebisawa, 2007; Sack, Auckley, Auger, *et al*, 2007a; Sack, Auckley, Auger, *et al*, 2007b).

En el núcleo, los heterodímeros CLOCK/BMAL1 activan los genes *period*, *per1*, *per2* y *per3* a través de la caja-E, un factor de transcripción unido al sitio, localizado cerca de la región promotora de los genes *period* (Darlington, Wager-Smith, Ceriani, *et al*, 1998; Gekakis, Staknis, Nguyen, *et al*, 1998; Ikeda & Nomura, 1997; Jin, Shearman, Weaver, *et al*, 1999). Los ARNm de *per1*, *per2* y *per3* son transcritos y removidos del núcleo hacia el citoplasma donde se codifican las proteínas llamadas PER1, PER2 y PER3. Conforme los niveles de las proteínas PER1 y PER2 se incrementan y comienzan a formar los heterodímeros PER1/PER2, éstos entran al núcleo. Las proteínas del criptocromo (CRY1; CRY2) actúan como el brazo negativo del asa de retroalimentación del reloj. Existen proteínas nucleares que interactúan con las proteínas PER, trasladando el mensajero de la proteína PER del citoplasma hacia el núcleo. CRY1 y CRY2 actúan como inhibidores dependientes de luz para CLOCK/BMAL1, como activador favoreciendo la transcripción de PER1. Posterior al bloqueo de la actividad de CLOCK/BMAL1, la transcripción del gen *period* se “apaga” (Jin, Shearman, Weaver, *et al*, 1999; Zylka, Shearman, Levine, *et al*, 1998; Zylka, Shearman, Weaver, *et al*, 1998).

#### 4.1 Gen CLOCK.

Este gen se localiza en el cromosoma 4q12 (ver Figura I-4.1 e I-4.2). La primera variación en un gen reloj humano que afecta el ritmo circadiano fue el polimorfismo T3111C de éste gen (Katzenberg, Young, Finn, *et al*, 1998). Katzenberg y cols. (Katzenberg, Young, Finn, *et al*, 1998) descubrieron esta variación al comparar la secuencia de alineación de la secuencia tag expresada del gen CLOCK publicado en la base de datos pública internacional. Sin embargo, la variación T3111C ocurre en la región 3'-no traducida y parece no mostrar diferencias funcionales (Robilliard, Archer, Arendt, *et al*, 2002). Es posible que otra variación, que induce el cambio funcional, este en desequilibrio de ligamiento con la variación T3111C y ésta sea la relacionada a la preferencia diurna (Ebisawa, 2007).

Figura I-4.1. Región genómica, transcrito y productos del gen CLOCK.



En seres humanos sanos este SNP ha sido investigado además como un predictor de preferencia diurna. Los sujetos portadores de uno de los dos alelos CLOCK 3111C, muestran una frecuencia significativamente mayor de vespertinidad y un retraso sustancial de 10 a 44 minutos en el tiempo preferido para la actividad o episodios de sueño (Katzenberg, Young, Finn, *et al*, 1998).

El posible papel del polimorfismo T3111C del gen CLOCK en psiquiatría se encuentra en investigación dada la alta frecuencia de alteraciones del ritmo circadiano en las enfermedades mentales y el papel propuesto de las anomalías cronobiológicas en la patogénesis de los trastornos del ánimo (Bunney & Porkin, 2008; Crocq, 2008; Ebisawa, 2007; Johansson, Willeit, Smedh, *et al*, 2003; Lader, 2007; McClung, 2007; Turek, 2007).

Figura I-4.2. Contexto genómico del gen CLOCK.



## JUSTIFICACIÓN

El Trastorno Depresivo Mayor es un fenómeno clínico muy amplio que debe ser abordado en subtipos fenotípicamente más homogéneos con el objetivo de dilucidar el componente biológico subyacente. Los estudios genéticos han mostrado que las variaciones de los genes reloj están involucradas en la modulación del ritmo circadiano. Alteraciones funcionales en los genes reloj conllevan a la mala adaptación del ciclo sueño-vigilia al ciclo de luz-oscuridad ambiental (Ebisawa, 2007). Por lo tanto, una de las características por las cuales podría ser estudiado los pacientes con TDM, es a través de las modificaciones del ciclo circádico (v.g. sueño) que se presentan en esta patología.

La hipótesis de los genes reloj suma otra dimensión en la conceptualización teórica del entendimiento de la biología molecular de la depresión y puede aportar potenciales terapias alternativas. La comprensión de estos componentes genéticos y eventualmente de la cadena fisiopatológica de una de las principales quejas clínicas relacionadas con los trastornos afectivos podrá servir para una mejor selección del tratamiento farmacológico en pacientes cuyas características sean o no potencialmente modificables; además servirá de fundamento para la gestión de tratamientos nuevos, mas puntuales y con menos efectos secundarios.

## **OBJETIVOS**

### **General**

Describir la asociación entre el polimorfismo T3111C CLOCK y las características del sueño de pacientes adultos con TDM.

### **Específicos**

1. Describir las características de sueño de los pacientes deprimidos de acuerdo a la tipología de matutinidad-vespertinidad y explorar la asociación de dicha tipología y la presentación clínica de los episodios depresivos.
2. Describir la asociación de la calidad de sueño en pacientes con TDM con y sin SDE.
3. Estudiar la asociación de la SDE con la severidad de los síntomas depresivos.
4. Reportar la frecuencia de las variantes alélicas del polimorfismo T3111C CLOCK en pacientes mexicanos con TDM.
5. Determinar la asociación entre las variantes alélicas del polimorfismo T3111C CLOCK con características relacionadas a sueño, tal como la calidad del sueño mismo, la somnolencia diurna excesiva y el insomnio en pacientes con TDM.
6. Describir la asociación entre las variantes alélicas del polimorfismo T3111C CLOCK con las características clínicas, la severidad del episodio índice y la comorbilidad, en pacientes con TDM.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## 1. Tipo de estudio.

Se realizó un estudio comparativo (v.g. tipos de cronotipos; presencia/ausencia de somnolencia; presencia/ausencia de SNPs específicos), de escrutinio, transversal, homodémico.

## 2. Población en estudio y tamaño de la muestra.

Se estudiaron a cien pacientes mayores de edad de la Consulta Externa (98%) así como de Hospitalización (2%) del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM, Ciudad de México, Latitud 19° 26' N; longitud 99° 7' W), con Trastorno Depresivo Mayor (edad: 34±11.74 años; rango 18-60 años, mujer/hombre: 79/21). Todos los casos fueron incluidos posterior a la evaluación clínica de un psiquiatra (o residente en psiquiatría) y el autor, quien, en todos los casos, aplicó la entrevista estructurada MINI (Sheehan, Lecrubier, Sheehan, *et al*, 1998) para realizar el diagnóstico. Posteriormente se aplicó la escala HAM-D<sub>21</sub> (Hamilton, 1960).

El poder estadístico de la muestra fue calculado *post-hoc* y se describe en el apartado “*análisis de los resultados*”.

## 3. Criterios de inclusión y exclusión.

### a. Inclusión

- Edad entre 18 y 60 años
- Cumplir criterios para episodio depresivo mayor actual (DSM-IV TR).
- Calificar una puntuación igual o mayor a 17 puntos en la escala HAM-D<sub>21</sub>.
- No estar bajo tratamiento con benzodiazepinas al menos cuatro semanas previas.
- No haber recibido tratamiento farmacológico para el TDM ó no recibir esta clase de medicamentos durante las últimas cuatro semanas.
- Aceptar voluntariamente participar en el estudio y firmar carta de consentimiento.

b. Exclusión

- Pacientes con síntomas psicóticos que imposibilitaran la evaluación clínica.
- Pacientes con retraso mental moderado a severo (clínicamente determinado).
- Pacientes que cumplieran criterios para Trastorno Bipolar, Esquizofrenia, Trastorno Obsesivo Compulsivo o Dependencia a sustancias (excepto nicotina y cafeína).

#### **4. Variables y escalas de medición.**

##### *a. MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional.*

Es una entrevista diagnóstica estructurada de duración breve. Explora, para detección y/u orientación diagnóstica, los principales trastornos psiquiátricos del Eje I de acuerdo a los criterios del DSM-IV y la CIE-10. Esta entrevista está dividida en módulos, identificados por letras, cada uno correspondiente a una categoría diagnóstica. Al comienzo de cada módulo (con excepción del módulo de trastornos psicóticos) se presentan en un recuadro gris, una o varias preguntas “de salto” correspondientes a los principales criterios diagnósticos del trastornos. Al final de cada módulo, una o varias casillas diagnósticas, permiten al clínico indicar si se cumplen los criterios diagnósticos (Sheehan, Lecrubier, Sheehan, *et al*, 1998).

##### *b. Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D<sub>21</sub>).*

Ésta escala (Hamilton, 1960) fue diseñada para ofrecer una medida de la intensidad o gravedad de la depresión. La versión inicial, con 24 reactivos, data de 1960 y fue posteriormente revisada y modificada por el mismo autor, en 1967, reduciéndola a 21 reactivos (Hamilton, 1967). La versión de 21 reactivos fue adaptada al castellano por Conde y cols. (Conde & Franch, 1984), quien introdujo un reactivo final para valoración de otros síntomas, por lo que consta de 22 reactivos. En su versión original es una escala heteroaplicada y calificada por el observador. Debe ser completada por un evaluador experimentado al final de una entrevista clínica. Cada reactivo se evalúa con un baremo de 3 (ausente, dudoso o trivial, presente) o 5 posibilidades (ausente, dudoso o trivial, leve, moderado, grave), en función de la intensidad de los síntomas que presenta el paciente. El marco temporal de la evaluación se refiere al momento de la entrevista, con excepción de los reactivos sobre el sueño, que evalúan las dos noches previas.

Se han identificado distintos cluster o índices, de los que los más usados son:

- Índice de melancolía, formado por los reactivos 1 (estado de ánimo depresivo), 2 (sensación de culpabilidad), 7 (trabajo y actividades), 8 (inhibición), 10 (ansiedad psíquica) y 13 (síntomas somáticos generales).

- Índice de ansiedad, formado por los reactivos 9 (agitación), 10 (ansiedad psíquica) y 11 (ansiedad somática).
- Índice de alteraciones del sueño, formado por los tres reactivos referidos a insomnio (4, 5, 6).

#### Propiedades psicométricas.

Fiabilidad: En sus dos versiones, esta escala posee una buena consistencia interna ( $\alpha$  de Cronbach entre 0,76 y 0,92,) (Gastpar & Gilsdorf, 1990; Rehm & O'Hara, 1985; Reynolds & Kobak, 1995). El coeficiente de correlación intraclases es de 0,92 en el estudio llevado a cabo por Potts (Potts, Daniels & Burnam, 1990). La fiabilidad interobservador oscila entre 0,65 y 0,91 (Hedlund & Vieweg, 1979; Rehm & O'Hara, 1985). Validez: Su correlación con otros instrumentos de valoración global de la depresión, como la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg, el Inventario de Sintomatología Depresiva y la Escala de Melancolía de Bech, oscila entre 0,8 y 0,9 (Association, 2000; Rehm & O'Hara, 1985).

#### *c. Escala de Somnolencia de Epworth (ESE).*

Es un cuestionario autoadministrado que aporta información sobre los estados de somnolencia en población adulta. Consta de 8 reactivos que evalúan la presencia de somnolencia diurna. El periodo de evaluación es inmediato. Se califica en una escala donde 0= ninguna probabilidad, 1= baja probabilidad, 2= moderada probabilidad y 3= alta probabilidad; donde se hace referencia a la probabilidad de “cabecear” o quedarse dormido en el contexto planteado por el reactivo; lo cual genera un rango de 0 (nada) a 24 (excesiva somnolencia diurna). En el artículo original los sujetos normales tuvieron puntajes promedios de 5.9. Puntajes mayores a 16 indican un gran nivel de somnolencia diurna, lo cual se ha encontrado sólo en pacientes con Apnea Obstructiva moderada a severa, narcolepsia o hipersomnía idiopática (ver Anexo II) (Chica-Urzola, Escobar-Cordoba & Eslava-Schmalbach, 2007; Chiner, Arriero, Signes-Costa, *et al*, 1999; Johns, 1991).

*d. Escala Atenas de Insomnio (EAI).*

La escala consta de ocho reactivos. Los primeros cuatro abordan el dormir cuantitativamente, el quinto reactivo la calidad del dormir y los últimos tres el impacto diurno. El instrumento fue diseñado para evaluar el mes previo; sin embargo, ofrece la posibilidad de ajustar dicho periodo a las necesidades clínicas o de investigación. Ha demostrado tener una consistencia interna y una confiabilidad prueba-reprueba satisfactorias. Para este estudio se utilizó la validación al español con población mexicana (Nenclares-Portocarrero & Jimenez-Genchi, 2005). (ver Anexo III) (Soldatos, Dikeos & Paparrigopoulos, 2000).

*e. Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (ICSP).*

Este instrumento fue diseñado para evaluar la calidad del sueño en los pacientes psiquiátricos. Consta de un total de 24 reactivos, aunque el índice de calidad de sueño se calcula basándose sólo en 19 de ellos. Los 19 reactivos se agrupan en siete dimensiones: (1) Calidad de sueño subjetiva, (2) Latencia de sueño, (3) Duración de sueño, (4) Eficiencia habitual de sueño (5) Perturbaciones del sueño, (6) Uso de medicación para el sueño y (9) Disfunción diurna. Es un índice autoaplicado; la mayor parte de los reactivos se contestan utilizando una escala tipo Likert de 4 grados, donde 0 significa ausencia de problema y 3, problemas graves. El marco de referencia temporal es el mes previo (ver Anexo IV) (Buysse, Reynolds, Monk, *et al*, 1989; Escobar-Cordoba & Eslava-Schmalbach, 2005).

*f. Cuestionario de Matutinidad-Vespertinidad de Horne-Östberg (MEQ).*

Este es un cuestionario autoaplicable desarrollado por Horne y Östberg en 1976 y que evalúa matutinidad-vespertinidad con la finalidad de identificar preferencias circadianas en la población general. En este cuestionario, el puntaje total es un *continuo*. Los individuos pueden ser categorizados en tres cronotipos generales: vespertinos, matutinos y ninguno de los anteriores. En la población general, la mayoría de los sujetos son clasificados como el tipo “*ninguno (ó indiferenciado)*”. Las preferencias extremadamente matutinas, en contraste son menos comunes. El MEQ ha demostrado buena relación con medidas objetivas del ritmo circadiano, incluyendo temperatura corporal. Específicamente, los individuos que se identifican así mismo como del tipo vespertino muestran ritmos biológicos que semejan una fase retrasada. En contraste, aquellos que se identifican así mismos como del tipo matutino muestran un ritmo biológico de fase avanzada. En años recientes, esta escala ha demostrado buena consistencia interna (Coeficiente  $\alpha$  de Cronbach 0.83); datos epidemiológicos usando este cuestionario han mostrado una distribución ligeramente a la izquierda (skewness -0.29, kurtosis 0.15), pero muy semejante a un comportamiento estadísticamente normal (Paine, Gander & Travier, 2006) (ver Anexo V). Hasta donde los autores tienen conocimiento, la escala aquí utilizada es la primera versión en México y su validación en éste país se encuentra actualmente en proceso. (Horne & Ostberg, 1976).

*g. Registros polisomnográficos (PSG).*

Se evaluó el dormir mediante polisomnografía. Cada paciente se evaluó por dos noches. Los PSG se llevaron a cabo tanto en el Laboratorio de Sueño de la División de Investigaciones en Neurociencias, como en la Clínica de Sueño, de la División de Servicios Clínicos, ambos del INPRFM. A los sujetos se les pidió que asistieran con el cabello limpio y no se les hizo recomendaciones para que modificaran sus hábitos de sueño durante el estudio. Para obtener los registros PSG se utilizaron electrodos de oro, adheridos a la piel cabelluda, la piel de la cara y del tórax, mediante una gasa embebida en colodión. Los electrodos para el registro de la actividad electroencefalográfica fueron colocados de acuerdo al Sistema Internacional 10-20, en la región central izquierda (C3)

referida al lóbulo de la oreja o a la apófisis mastoides derecha (A2), y en la región central derecha (C4), con referencia al lóbulo de la oreja o la apófisis mastoides izquierda (A1); también se registró la actividad en la región occipital (O1/A2 ó O2/A1).

Para el registro del electrooculograma (EOG) se colocó un electrodo un centímetro arriba del canto externo del ojo, y otro un centímetro abajo del canto externo del ojo contralateral. Ambos ojos fueron referidos al mismo electrodo colocado en el lóbulo de la oreja o en la apófisis mastoides. El registro del electromiograma (EMG) se llevó a cabo mediante el registro bipolar de los músculos del mentón. También se registró la actividad electrocardiográfica (EKG) mediante un electrodo en el área precordial. Se analizó visualmente los trazos poligráficos, en épocas de 20 segundos. La clasificación de las diferentes fases de vigilia, fase 1, 2, Delta y sueño MOR se realizó de acuerdo con los criterios de Rechtschaffen y Kales (Rechtschaffen & Kales, 1968).

Se evaluaron las siguientes variables:

- i. Tiempo total de sueño. Tiempo total de sueño en minutos durante el periodo de registro.
- ii. Número de episodios de vigilia, de fase 1, 2, Delta y de sueño MOR que se presentaron durante el tiempo total de registro.
- iii. Tiempo total de fases. Tiempo total en minutos de vigilia, fase 1, fase 2, fase Delta y sueño MOR, durante el tiempo total de registro.
- iv. Duración promedio de cada fase. Obtenida a partir del tiempo total de cada fase entre el número de episodios.
- v. Porcentaje de Fases. Proporción de tiempo de vigilia, de fase 1, de fase 2, de fase Delta y de sueño MOR con respecto al tiempo total de sueño.
- vi. Eficiencia de sueño. Porcentaje del tiempo total del registro que se permaneció dormido.
- vii. Latencia de inicio sueño. Tiempo en minutos desde el inicio del periodo de registro hasta la primera aparición de la fase 2.
- viii. Latencia de sueño MOR. Tiempo en minutos desde el inicio de sueño hasta la primera aparición de sueño MOR.

- ix. Latencia de sueño MOR corregida. Tiempo en minutos desde la aparición de la fase 2 hasta el primer periodo de sueño MOR.

#### *h. Análisis Genético.*

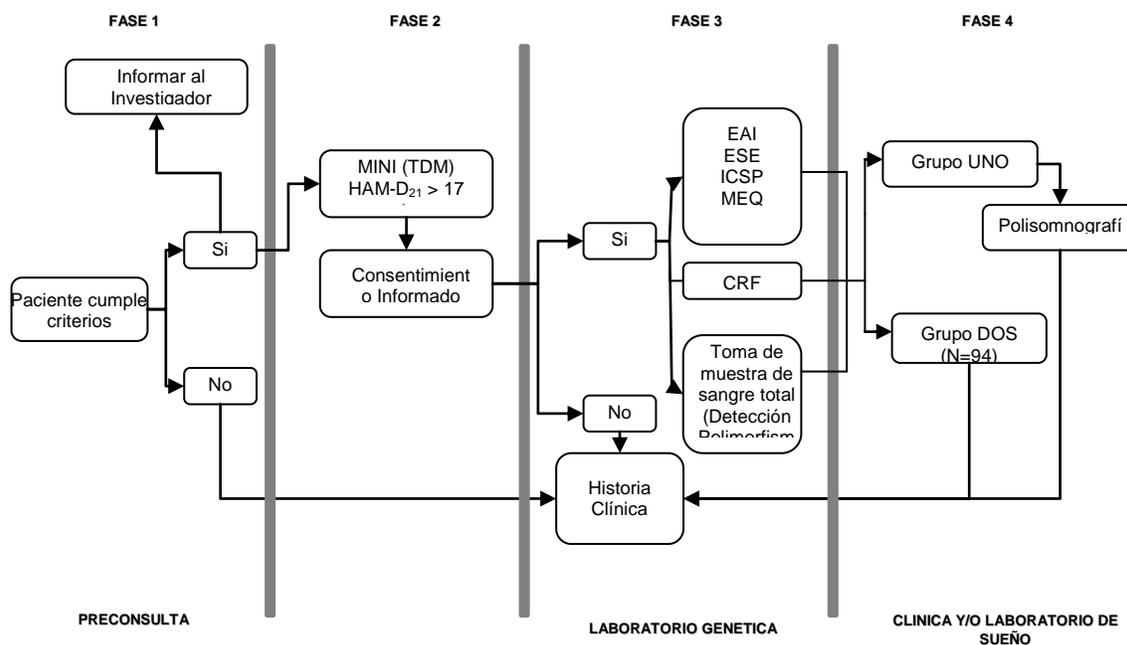
Se obtuvo una muestra de ADN a partir de sangre total empleando material de recolección habitual, una vez recolectado, éste se almacenó a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de su procesamiento (extracción de ADN por el método de Lahiri modificado (Lahiri & Nurnberger, 1991). Se realizó una reacción en cadena de polimerasa (PCR) con los siguientes cebadores: 5'-TCC AGC AGT TTC ATG AGA TGC-3' 5'-GAG GTC ATT TCA TAG CTG AGC-3'. La reacción de PCR se llevó a cabo con 10  $\mu\text{l}$  de volumen que contuvo 150ng de ADN genómico, 1  $\mu\text{M}$  de cada cebador, 200  $\mu\text{M}$  de cada dNTP, 1x del PCR Gold Buffer (Applied Biosystems), 0.025 U/ $\mu\text{l}$  de AmpliTaq Gold Polymerase (Applied Biosystems), y 1.5 mM  $\text{MgCl}_2$ . Posteriormente el ADN se mantuvo a  $95^{\circ}\text{C}$  por 5 minutos; se realizó la PCR con las siguientes condiciones de ciclado : 5 ciclos de  $95^{\circ}\text{C}$  por 30 segundos,  $58^{\circ}\text{C}$  por 30 segundos, y  $72^{\circ}\text{C}$  por un minuto. Posteriormente con 30 ciclos de  $95^{\circ}\text{C}$  por 30 segundos,  $57^{\circ}\text{C}$  por 30 segundos, y  $72^{\circ}\text{C}$  por un minuto. La reacción terminó con un paso de extensión de  $72^{\circ}\text{C}$  por 10 minutos (Katzenberg, Young, Finn, *et al*, 1998). Los fragmentos fueron amplificados y digeridos usando la enzima de restricción Bsp 1286I (New England Biolabs). Se realizó un paso de incubación a  $37^{\circ}\text{C}$  toda la noche y los fragmentos fueron separados en gel de agarosa. Los productos de PCR no restringidos (genotipo TT) presentaron un tamaño de 221bp; la restricción completa (genotipo CC) produjo bandas de 125 y 96 bp.

## **5. Recolección de datos y análisis de los resultados.**

### *a. Recolección de datos.*

Los pacientes fueron (98%) identificados en el servicio de Preconsulta del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM, ver Figura M-5.a), donde, de acuerdo a la evaluación del médico residente de tercer año rotante en dicho servicio, se consideró que el sujeto cumplía los criterios de ingreso de este estudio. Es importante aclarar que los médicos residentes evaluadores fueron en todo momento supervisados por un médico psiquiatra certificado con más de cinco años de experiencia clínica. Posteriormente el investigador principal invitó a los sujetos a participar con una breve explicación de los antecedentes, los objetivos a lograr así como una clara explicación de la participación requerida. En aquellos casos que los pacientes aceptaron participar, se les ofreció la Carta de Consentimiento Informado (ver Anexo 1) y se procedió a la realización de la entrevista MINI así como la aplicación del HAM-D<sub>21</sub>. Aquellos pacientes que no cumplieron los criterios se les agradeció su participación y se les explicó la razón por la cual no se podrían incluir sus datos. A los pacientes que cumplieron los criterios de ingreso (respecto al diagnóstico, comorbilidad y puntaje mínimo del HAM-D<sub>21</sub>.) se les otorgó el conjunto de escalas autoaplicable (ESE, EAI, ICSP, MEQ), previa explicación de los mismos. Es importante aclarar que en todos los casos los pacientes contestaron dichas escalas en presencia del autor y en los casos que lo requirieron, se otorgó orientación. Posteriormente se les llevó al Laboratorio Clínico del INPRFM donde se tomó la muestra de sangre total. En razón de disponibilidades técnicas (como la posibilidad de utilizar la cámara de sueño), a 6% de los pacientes restante se les invitó a realizar un PSG de dos noches, para el 94% restante la participación acabó previo a dicho paso. En todos los casos se les ofreció a los pacientes la posibilidad de obtener los resultados de los estudios realizados, si así fuese de su interés, con sólo solicitarlo al autor.

Fig. M-5.a. Diagrama de flujo que explica la recolección de datos.



*b. Análisis de los resultados.*

Se realizaron tres análisis diferentes. En el primero se estudió al total de los pacientes (n=100) y se agruparon de acuerdo a la tipología del MEQ. A partir de esto se realizó un análisis primario de dicho puntaje con los puntajes totales del HAM-D<sub>21</sub>. Análisis secundarios incluyeron los reactivos del HAM-D<sub>21</sub>, así como las otras escalas antes descritas. Se realizó un Análisis de Regresión Lineal (ARL), donde se incluyeron edad, sexo y comorbilidad (como variable discreta: si/no) como covariables. Lo anterior se realizó en razón de que se ha descrito la influencia de dichas variables tanto en el TDM como en el puntaje del MEQ. Para este análisis, se logró un poder estadístico en la muestra (0.80) suficiente para detectar un efecto de tamaño grande (d=0.70) entre los dos grupos principales (vespertinos e indiferenciados: n=79; matutinos n=21), lo cual corresponde, como ejemplo, a 5.3 puntos en la escala de HAM-D<sub>21</sub> (varianza explicada de 11%).

El segundo grupo de análisis consistió en el total (n=78) de pacientes del sexo femenino, con la finalidad de homogenizar la población, (edad= 34.17±11.37 años; rango de edad= 18 a 60 años). Se obtuvieron las medias de la escalas HAM-D<sub>21</sub>, EAI e ICSP de aquellas pacientes con puntajes ≤10 (sin-SDE) y ≥11 (con-SDE) y se compararon con una prueba *t de Student* para muestras independientes. Además se realizó ANCOVA para el control de posibles variables de confusión. Para este análisis, se logró un poder estadístico en la muestra (0.80) suficiente para detectar un efecto de tamaño mediano (d=0.65) entre los dos grupos principales (sin-SDE : n= 44; con-SDE : n=34), lo cual corresponde, como ejemplo, a 5.2 puntos en la escala de HAM-D<sub>21</sub> (varianza explicada de 10%).

El tercer grupo consistió en el total de paciente (n=100) agrupados de acuerdo al genotipo de CLOCK (T3111C; rs1801260). Para este análisis se obtuvieron las medias de las escalas y se compararon con una *t de Student* para muestras independientes. Se realizó un ARL donde se incluyeron edad, sexo, empleo, años de educación, estado civil y comorbilidad (como variable discreta: si/no) como covariables. Lo anterior se realizó ya que se ha descrito que dichas variables influyen en los puntajes del ICSP (Sekine, Chandola, Martikainen, *et al*, 2006; Stein, Belik, Jacobi, *et al*, 2008; Vitiello, Larsen & Moe, 2004). Se utilizó el software Haploview 3.2 (Barrett, Fry, Maller, *et al*, 2005) para medir el equilibrio de HW (HWE). Para este análisis, se logró un poder estadístico en la muestra (0.80) suficiente para detectar un efecto de tamaño mediano (d=0.59) entre los dos grupos principales (TT: n=61; TC+CC: n=39), lo cual corresponde, como ejemplo, a 2.4 puntos en el puntaje total de la escala de ICSP (varianza explicada de 8%).

Todos los valores de p fueron calculados a 2-colas, y la significancia estadística se estableció a 0.05. Los análisis estadísticos se realizaron el software “Statistica” (StatSoft, 1995).

## **6. Implicaciones Éticas del Estudio.**

Este estudio contó con la aprobación del Comité de Ética del INPRFM (con fecha de dictaminación Septiembre 10, 2007), así como el Comité de Tesis del mismo Instituto. Se trató de una investigación con riesgo mínimo. No fue necesario afrontar ningún riesgo, ya que durante la realización del estudio ningún sujeto resultó afectado. Ver Anexo I. *Carta de Consentimiento Informado.*

## RESULTADOS

### 1. Características Clínicas de acuerdo a los Cronotipos.

De acuerdo a los resultados del MEQ los pacientes fueron clasificados en tres grupos: a) cronotipo vespertino (16-41 puntos), b) cronotipo indiferenciado (41-58 puntos) y c) cronotipo matutino (59-86 puntos). La tabla R-1.1 muestra la distribución de la edad y el sexo en función de la tipología del MEQ. De acuerdo al MEQ, de los 100 pacientes, 18% fueron de cronotipo vespertino, 61% indiferenciado y 21% matutino. La distribución fue de tipo normal (K-S  $d=1.00$ ,  $p>0.20$ ; Shapiro-Wilk  $W=0.979$ ,  $p<0.11$ ). No hubo diferencias con respecto al sexo, estado civil, empleo o años de educación entre los cronotipos. Sin embargo, los sujetos del cronotipo matutino presentaron una edad media mayor, lo cual es consistente con resultados reportados en la literatura (Chelminski, Ferraro, Petros, *et al*, 1999).

**Tabla R-1.1. Características clínico-demográficas de los pacientes evaluados.**

		Vespertino (n=18)	Indiferenciado (n=61)	Matutino (n=21)	TOTAL (n=100)			
		Número (%)/media±DE	Número (%)/media±DE	Número (%)/media±DE	Número (%)/media±DE	$\chi^2$	g.l.	p
<b>Sexo</b>	<i>Femenino</i>	12 (15%)	49 (62%)	18 (23%)	79	2.28	2	0.32
	<i>Masculino</i>	6 (29%)	12 (57%)	3 (14%)	21			
					100%			
<b>Estado Civil</b>	<i>Casados</i>	11 (22%)	29 (58%)	10 (20%)	50	1.08	2	0.58
	<i>Solteros</i>	7 (14%)	32 (64%)	11 (22%)	50			
					100%			
<b>Empleo</b>	<i>Desempleados</i>	7 (15.58%)	31 (64.58%)	10 (20.83%)	48	0.79	2	0.67
	<i>Empleados</i>	11 (21.15%)	30 (57.69%)	11 (21.15%)	52			
					(100%)			
						F	g.l.	p
<b>Edad</b>		26.22±7.09	34.77±11.29	38±13.42	34±11.74(18-60)	6.15	2	<b>0.0030</b>
<b>Años de educación</b>		12.66±3.06	11.67±3.75	11.04±3.36	11.72±3.56	1.01	2	0.36

Con el objetivo de estudiar en detalle las diferencias entre las presentaciones clínicas de los episodios depresivos con base a los cronotipos, realizamos un Análisis Lineal General (Tabla R-1.2). Los pacientes del cronotipo vespertino mostraron mayor severidad en el episodio depresivo de acuerdo al puntaje total del HAM-D<sub>21</sub> (cronotipo vespertino 37.16±7.8; indiferenciado 34.24±7.13; matutino 30.76±9.13; F=3.22, g.l.=2, p=0.044), incluso excluyendo los reactivos que valoran sueño del HAM-D<sub>21</sub> (F=4.04, g.l.=2, p=0.020), este grupo también presentó mayores puntajes en pensamiento suicida (HAM-D<sub>21</sub> reactivo 3; F=3.14, g.l.=2, p= 0.047) y un mayor impacto en el trabajo y las actividades (HAM-D<sub>21</sub> reactivo 7; F=7.53, g.l.=2, p=0.0009). Cuando consideramos la asociación de grupos sintomatológicos del HAM-D<sub>21</sub>, el cronotipo vespertino presentó mayores puntajes en el índice de “ansiedad” (F=4.54, g.l.=2, p=0.013) y “ansiedad psicológica” (F=3.14, g.l.=2, p=0.047). Una tendencia hacia mayores puntajes en el índice de “delirio” también se observó en el mismo cronotipo (F=3.04, g.l.=2, p= 0.052).

Cuando estudiamos la distribución de los reactivos de la entrevista MINI en relación a los cronotipos, no encontramos diferencias significativas entre los grupos de acuerdo a la comorbilidad. Sin embargo, una gran proporción de los pacientes con el cronotipo vespertino cumplieron criterios de síntomas melancólicos (94% versus 83% y 52% para otros cronotipos,  $\chi^2=12.3$ , g.l.= 2, p= 0.0002).

La tabla R-1.3 muestra los resultados (media de los puntajes y desviación estándar) para las variables relevantes a los patrones de sueño. Encontramos dos diferencias significativas: 1) mayores puntajes de “*disfunción diurna*” (un componente del ICSP) en el cronotipo vespertino comparado con los otros cronotipos (F=3.13, g.l.=2, p=0.048), incluso cuando los puntajes del EAI, del ESE y los reactivos del grupo sintomatológico de sueño del HAM-D<sub>21</sub> no fueron diferentes a los del cronotipo matutino o indiferenciado; y 2) la “*hora para ir a dormir*” que fue significativamente mas tarde (00:38 hrs.) comparada con la de los otros cronotipos (F=6.02, g.l.=2, p=0.003), lo cual es similar con reportes previos (Mongrain, Carrier & Dumont, 2006a; Mongrain, Carrier & Dumont, 2006b;

Roenneberg, Kuehnle, Juda, *et al*, 2007). Tomando en cuenta que los resultados mostrados no fueron significativamente diferentes, es interesante que el cronotipo vespertino haya presentado una media de “*tiempo en la cama*” mayor (07:18 hrs.) versus el cronotipo matutino (05:00 hrs; ver tabla R1.3; g.l 2, F= 2.15, p= 0.12). Se observó una tendencia de significancia en el reactivo del ICSP “*hora de despertar*” cuando se compararon los tres grupos (F=2.87, g.l.=2, p=0.06), sin embargo, la diferencia se apreció claramente cuando se comparó al cronotipo matutino (06:46±2:11 hrs.) versus el vespertino (08:53±3:22 hrs.; t=2.36, g.l.=37, p=0.0235). Con respecto a otros parámetros de sueño, no se encontraron diferencias significativas entre los cronotipos.

**Tabla R-1.2. Características clínicas del episodio depresivo índice de acuerdo a los cronotipos.**

	Vespertino	Indiferenciado	Matutino	F	g.l.	p
	(n=18)	(n=61)	(n=21)			
	media±DE	media±DE	media±DE			
<b>HAM-D<sub>21</sub></b>						
<i>Reactivo 3</i>	3±0.97	2.36±1.36	1.61±1.43	3.14	2	<b>0.047</b>
<i>Reactivo 7</i>	3.66±0.48	3.40±0.615	2.76±0.88	7.53	2	<b>0.0009</b>
<i>Reactivo 20</i>	1.33±1.13	1.34±1.07	0.57±0.92	4.64	2	<b>0.011</b>
<i>Puntaje total</i>	37.16±7.80	34.24±7.13	30.76±9.13	3.22	2	<b>0.044</b>
<i>Puntaje total sin los reactivos de sueño</i>	33.27±7.06	30.04±6.13	26.76±8.19	4.04	2	<b>0.020</b>
<i>Cluster de Ansiedad</i>	10.05±2.41	8.45±2.34	8.04±2.51	4.54	2	<b>0.013</b>
<i>Cluster de síntomas centrales</i>	12.77±1.66	12.09±2.08	10.90±3.22	2.43	2	0.09
<i>Cluster de Sueño</i>	3.88±1.84	4.19±1.85	4.0±1.64	0.19	2	0.82
<i>Cluster de Actividad</i>	5.22±0.87	4.81±1.08	4.19±1.69	1.85	2	0.16
<i>Cluster de Ansiedad Psicológica</i>	5.0±0.76	4.11±1.29	3.85±1.71	3.14	2	<b>0.047</b>
<i>Cluster de ansiedad somática</i>	5.05±1.79	4.34±1.66	4.19±1.86	2.51	2	0.08
<i>Cluster Delirante</i>	4.94±2.01	4.93±1.95	3.71±1.87	3.04	2	0.052
<b>Otras variables clínicas</b>						
<i>Altura (cms)</i>	163.38±7.62	161.0±8.60	157.28±6.9	1.69	2	0.18
<i>Peso (Kg.)</i>	62.0±10.36	65.73±13.31	63.76±12.59	0.65	2	0.52
<i>IMC</i>	23.20±3.17	25.29±4.53	25.72±4.47	0.53	2	0.58
<i>Riesgo suicida</i>	17.94±10.04	12.34±11.60	8.14±11.09	1.23	2	0.29

**Tabla R-1.2. Características clínicas del episodio depresivo índice de acuerdo a los cronotipos (continuación).**

	<b>Vespertino (n=18)</b>	<b>Indiferenciado (n=61)</b>	<b>Matutino (n=21)</b>			
	Número (%)	Número (%)	Número (%)	$\chi^2$	g.l.	p
<b>Características del episodio índice (MINI)</b>						
	10 (55)	27 (44)	9 (42)	0.81	2	0.66
	17 (94)	51 (83)	11 (52)	12.3	2	<b>0.0020</b>
	1 (5)	2 (3)	1 (5)	0.22	2	0.89
<b>Comorbilidad (MINI)</b>						
	6 (33)	14 (23)	3 (14)	1.98	2	0.37
	4 (22)	8 (13)	1 (5)	2.61	2	0.27
	4 (22)	13 (21)	2 (10)	1.55	2	0.45
	0 (0)	5 (8)	1 (5)	1.72	2	0.42
	0 (0)	1 (2)	1 (5)	1.22	2	0.54
	12 (66)	37 (61)	14 (67)	0.36	2	0.83
	0 (0)	3 (5)	0 (0)	1.97	2	0.37
	14 (78)	45 (73)	15 (71)	0.20	2	0.90

**Tabla R-1.3. Características relacionadas al patrón de sueño en pacientes con TDM, de acuerdo a los cronotipos del MEQ.**

	Vespertino	Indiferenciado	Matutino	g.l.	F	p
	(n=18)	(n=61)	(n=21)			
	Media±DE	Media±DE	Media±DE			
<b>HAM-D<sub>21</sub></b>						
<i>Cluster de Sueño</i>	3.88±1.84	4.19±1.85	4.0±1.64	2	0.19	0.82
<b>ESE</b>						
<i>Puntaje total</i>	11.22±5.20	9.98±5.41	8.90±6.29	2	0.30	0.73
<b>EAI</b>						
<i>Puntaje total</i>	12.72±5.17	11.90±4.72	11.42±4.78	2	0.69	0.50
<b>ICSP (reactivos)</b>						
<i>Hora de ir a dormir</i>	24:38hrs±01:48hrs	23:10hrs±01:09hrs	22:44hrs±01:42hrs	2	6.02	<b>0.003</b>
<i>Tiempo necesario para lograr dormir</i>	01:01hrs±00:45hrs	01:02hrs±00:52hrs	01:15hrs±01:29hrs	2	0.49	0.61
<i>Hora de despertar</i>	08:53hrs±03:22hrs	06:55±01:54hrs	06:46±02:11hrs	2	2.87	0.06
<i>Tiempo en la cama</i>	07:18hrs±04:38hrs	05:34hrs±02:08hrs	05:34hrs±01:44hrs	2	2.15	0.12
<i>Calidad subjetiva de sueño</i>	2.22±0.73	1.96±0.79	1.85±0.79	2	1.25	0.29
<i>Latencia de sueño</i>	2.38±0.69	2.21±0.93	2.04±0.97	2	0.30	0.74
<i>Duración del sueño</i>	1.27±1.40	1.98±1.21	1.76±1.22	2	1.70	0.18
<i>Eficacia de sueño (%)</i>	75.66±19.36	71.63±20.68	69.61±20.09	2	0.24	0.78
<i>Puntaje total</i>	12.27±3.62	12.37±4.44	11.66±4.52	2	0.27	0.75
<b>Componentes del ICSP</b>						
<i>Calidad subjetiva de sueño</i>	2.22±0.73	1.96±0.79	1.85±0.79	2	1.45	0.23
<i>Latencia de sueño</i>	2.38±0.69	2.21±0.93	2.04±0.97	2	0.50	0.60
<i>Duración del sueño</i>	1.27±1.40	1.98±1.21	1.76±1.22	2	1.37	0.25
<i>Eficiencia del sueño</i>	1.27±1.12	1.59±1.29	1.57±1.28	2	0.23	0.78
<i>Perturbaciones extrínsecas del sueño</i>	1.94±0.80	2.01±0.69	1.95±0.58	2	0.13	0.87
<i>Disfunción diurna</i>	2.61±0.60	2.27±0.79	2.04±0.92	2	3.13	<b>0.048</b>

## 2. Somnolencia Diurna. Análisis de la submuestra de pacientes de sexo femenino.

De acuerdo a los puntajes de la ESE, las pacientes fueron clasificadas en dos grupos: a) sin somnolencia diurna excesiva ( $\leq 10$ , sin-SDE), y b) con somnolencia diurna excesiva ( $\geq 11$ , con-SDE); de acuerdo a dicha clasificación, la muestra fue dividida en 44 (56.5%) y 34 (43.5%) individuos, respectivamente. Con respecto a la edad, la media no fue diferente entre los grupos (sin-SDE  $35.63 \pm 12.21$  años; con-SDE  $32.29 \pm 10.05$  años;  $p=0.20$ ), tampoco fueron diferentes el estado civil, los años de educación o el índice de masa corporal (IMC; ver tabla R-2.1). Sin embargo, las pacientes con SDE fueron más frecuentemente desempleadas.

**Tabla R-2.1 Características socio-demográficas de las pacientes deprimidas con y sin somnolencia diurna excesiva.**

		<b>ESE <math>\leq 10</math></b>	<b>ESE <math>\geq 11</math></b>	<b>Total</b>	
		<i>n</i> = 44	<i>n</i> = 34	<i>n</i> = 78	
		<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>p</i>
		media $\pm$ DE	media $\pm$ DE	media $\pm$ DE	
<b>Edad</b>		35.63 $\pm$ 12.21	32.29 $\pm$ 10.05	34.17 $\pm$ 11.37	0.20
<b>Estado Civil</b>	<i>Casadas</i>	22 (53.65)	19 (46.34)	41	
	<i>Solteras</i>	22 (59.45)	15 (40.54)	37	
				100%	0.60
<b>Educación (años)</b>		11.97 $\pm$ 3.90	11.55 $\pm$ 3.48	11.79 $\pm$ 3.70	0.62
<b>Empleo</b>	<i>Empleadas</i>	29 (74.35)	10 (25.64)	39	
	<i>Desempleadas</i>	15 (38.46)	24 (61.53)	39	
				100%	<b>0.001</b>
<b>IMC</b>		24.78 $\pm$ 4.66	25.35 $\pm$ 4.04	25.03 $\pm$ 4.38	0.57

### 2.1 Comparación entre los grupos de SDE: severidad de la depresión y comorbilidad.

Con la finalidad de estudiar las diferencias de presentación clínica de los episodios depresivos en los grupos de SDE, estudiamos los reactivos del HAM-D<sub>21</sub>. (Ver Tabla R-2.2). De forma interesante, ninguna de las variables fue diferente entre los grupos. Además, no se encontraron diferencias entre los grupos cuando se comparó la distribución de la comorbilidad de acuerdo a los resultados del MINI. Sin embargo se encontró una tendencia de significancia con el diagnóstico de fobia social en el grupo de con-SDE ( $\chi^2=3.07$ , g.l.=1,  $p=0.07$ ).

### 2.2 Comparación de los grupos de SDE y las características de sueño.

Posteriormente investigamos la EAI y el ICSP. No encontramos diferencias entre los grupos cuando comparamos los reactivos de la EAI, con excepción del reactivo ocho (*somnolencia durante el día*) que presentó mayores puntajes en el grupo con-SDE ( $t= -2.28$ , g.l.= 76,  $p=0.025$ ). En general, los dos grupos fueron homogéneos en los patrones de sueño (ver Tabla R-2.3), sin diferencias en la *calidad del sueño* ( $p=0.64$ ) ni la *eficiencia del sueño* ( $p=0.47$ ). Sin embargo, dos reactivos fueron significativamente diferentes: el ocho (*problemas para mantener el entusiasmo o lograr hacer las cosas*) con mayores puntajes para el grupo con-SDE ( $2.32\pm 0.87$  vs.  $1.43\pm 1.04$ ;  $t= -4.00$ , g.l.= 76,  $p=0.00014$ ), y el 5-h (*problemas para dormir por haber presentado pesadillas durante el último mes*), con mayores puntajes para el grupo sin-SDE ( $1.86\pm 1.06$  vs.  $1.29\pm 1.14$ ;  $t= 2.26$ , g.l.= 76,  $p=0.026$ ). Una tendencia se encontró en mayor *tiempo necesario para quedarse dormido* en el grupo sin-SDE  $78\pm 72$  min. vs.  $53\pm 42$  min.;  $t= 1.78$ , g.l.= 76,  $p=0.07$ ). Incluso cuando se incluyó empleo, edad, comorbilidad, estado civil y educación como covariables, la significancia no cambió.

Tabla R-2.2. Puntaje del HAM-D<sub>21</sub> y comorbilidad en pacientes deprimidos con y sin somnolencia diurna excesiva.

		ESE ≤ 10 n = 44	ESE ≥ 11 n = 34			
		media ± DE	media ± DE	t	g.l.	p
<b>HAM-D<sub>21</sub></b>						
	<i>Puntaje total</i>	34.09±7.84	35.02±8.03	-0.51	76	0.60
	<i>Puntaje total (sin los reactivos de sueño)</i>	29.79±6.81	31±7.27	-0.75	76	0.45
	<i>Cluster de Ansiedad</i>	8.5±2.61	9.29±2.22	-1.41	76	0.16
	<i>Cluster de Sueño</i>	4.29±1.87	4.02±1.88	0.62	76	0.53
	<i>Cluster de Actividad</i>	4.63±1.18	4.70±1.19	-0.25	76	0.79
	<i>Cluster de Ansiedad psicológica</i>	4.27±1.42	4.5±1.13	-0.76	76	0.44
	<i>Cluster de Ansiedad somática</i>	4.22±1.65	4.79±1.75	-1.46	76	0.14
	<i>Cluster síntomas delirantes</i>	4.86±2.24	4.76±1.81	0.20	76	0.83
		N (%)	n (%)	$\chi^2$	g.l.	p
<b>Características del TDM</b>						
	<i>Recurrente</i>	20 (45%)	17 (50%)	0.15	1	0.69
	<i>Melancólico</i>	35 (79%)	26 (76%)	0.10	1	0.74
<b>Comorbilidad</b>						
	<i>Crisis de Angustia</i>	7 (16%)	9 (26%)	1.31	1	0.25
	<i>Agorafobia</i>	5 (11%)	3 (9%)	0.13	1	0.71
	<i>Fobia Social</i>	4 (9%)	8 (23%)	3.07	1	0.07
	<i>TPEPT</i>	3 (7%)	3 (9%)	0.10	1	0.74
	<i>TAG</i>	29 (66%)	24 (70%)	0.19	1	0.66
	<i>Bulimia N.</i>	2 (5%)	0 (0%)	1.58	1	0.20
	<i>Trastorno Antisocial de la Personalidad</i>	0 (0%)	1 (3%)	1.31	1	0.25
	<b>Cualquier comorbilidad</b>	31 (70%)	29 (85%)	2.37	1	0.12
	<b>Comorbilidad con Trastornos ansiosos</b>	31 (70%)	28 (82%)	1.47	1	0.22

Tabla R-2.3 Características del sueño de acuerdo al ICSP en pacientes deprimidos con y sin SDE.

	ESE ≤ 10	ESE ≥ 11	t	g.l.	p
	n = 44	n = 34			
	media ± DE	Media ± DE			
<b>Reactivos del ICSP</b>					
1. Hora de acostarse (horas : minutos)	23:30±01:34	22:59±01:03	1.66	76	0.10
2. Tiempo necesario para conciliar el sueño (minutos)	78±72	53±42	1.78	76	0.07
3. Hora de levantarse (hora:minutos)	07:08±02:09	07:02±02:18	0.20	76	0.83
4. Tiempo total de sueño (subjetivo)	321±123	356±145	-1.1	76	0.25
5. Problemas para dormir debido a :					
a. No lograr conciliar el sueño en los primeros 30 minutos	2.22±1.03	2.17±0.93	0.22	76	0.82
b. Levantarse a media noche o en la madrugada	2.40±0.84	2.02±1.02	1.78	76	0.07
c. Levantarse para ir al baño	1.95±1.03	1.67±1.17	1.11	76	0.27
d. No poder respirar	0.86±1.09	1.08±1.08	-0.9	76	0.36
e. Toser o roncar ruidosamente	0.86±1.13	0.94±1.07	-0.3	76	0.75
f. Sentir demasiado frío	1.63±1.14	1.58±1.04	0.19	76	0.84
g. Sentir demasiado calor	1.59±1.08	1.85±1.04	-1.0	76	0.28
h. Tener pesadillas	1.86±1.06	1.29±1.14	2.26	76	<b>0.026</b>
i. Tener dolor	1.47±1.19	1.70±1.16	-0.8	76	0.39
j. Otras razones	1.04±1.23	1.11±1.34	-0.2	76	0.80
7. Problemas para mantenerse despierto mientras maneja, come o realiza actividades sociales.	0.36±0.86	0.47±0.89	-0.5	76	0.59
8. Problemas para mantener el entusiasmo para hacer las cosas.	1.43±1.04	2.32±0.87	-4.0	76	<b>0.00014</b>
9. Puntuación subjetiva de su calidad de sueño.	2.45±0.84	2.50±0.82	-0.23	76	0.81
<b>Componentes del ICSP</b>					
C1. Calidad subjetiva de sueño	2.02±0.76	2.0±0.73	0.13	76	0.89
C2. Latencia de sueño	2.29±0.85	2.23±0.88	0.30	76	0.76
C3. Duración del sueño	2.03±1.22	1.67±1.24	1.22	76	0.22
C4. Eficiencia habitual del sueño	1.65±1.27	1.41±1.23	0.86	76	0.39
C5. Alteraciones del sueño	2.02±0.66	1.88±0.76	0.86	76	0.39
C7. Disfunción diurna	2.22±0.71	2.52±0.74	-1.81	76	0.07
<b>Eficiencia del Sueño (%)</b>	69.93±20.68	73.23±19.50	-0.71	76	0.47
<b>Puntaje Total</b>	12.61±4.29	12.17±3.95	0.46	76	0.64

### 3. Asociación del polimorfismo T3111C con alteraciones del sueño.

Al estudiar la muestra con respecto a las variantes alélicas (T3111C, rs1801260) y las características sociodemográficas (ver Tabla R-3.1) se observó un comportamiento homogéneo, con excepción de *años de educación* ( $p=0.04$ ). No hubo desviación significativa del HWE ( $p=1.0$ ; genotipos: TT,  $n=61$ ; TC,  $n=35$ ; CC,  $n=4$ ; alelos: T,  $n=157$ , 78.5%; C,  $n=43$ , 21.5%). El análisis por alelos se realizó duplicando la muestra ( $n=200$ ).

**Tabla R-3.1 Características socio-demográficas de los pacientes deprimidos en base a los genotipos de CLOCK.**

		TT (n=61)	TC (n=35)	CC (n=4)		T (n=157)	C (n=43)		TOTAL (n=100)
		Número (%)/media±DE	Número (%)/media±DE	Número (%)/media±DE	P			P	Número (%)/media±DE
<b>Sexo</b>	<i>Mujeres</i>	51 (83.6)	24 (68.5)	4 (100)	0.12	126	32	0.40	79
	<i>Hombres</i>	10 (16.4)	11 (31.5)	0 (0)		31	11		21
<b>Estado Civil</b>	<i>Casados</i>	29 (47.5)	18 (51.5)	3 (75)	0.64	81	19	0.38	50
	<i>Solteros</i>	32 (52.5)	17 (48.5)	1 (25)		76	24		50
<b>Empleo</b>	<i>Desempleados</i>	30 (49.9)	17 (48.5)	1 (25)	0.55	77	19	0.57	48
	<i>Empleados</i>	31 (50.1)	18 (51.5)	3 (75)		80	24		52
<b>Edad</b>		34.40±11.54	33.22±10.88	35.25±16.74	0.86	34.14±11.33	33.60±11.68	0.78	34±11.74
<b>Educación (años)</b>		11.11±3.60	12.62±3.22	13±4.69	0.10	11.45±3.55	12.69±3.40	<b>0.04</b>	11.72±3.56

Con el objetivo de estudiar las diferencias entre las presentaciones clínicas de los episodios depresivos con base a los genotipos, realizamos un Análisis de Regresión Lineal. No se encontraron diferencias significativas con respecto a los reactivos o clusters del HAM-D<sub>21</sub>. Ni los subtipos *melancólico* ( $p=0.96$ ), *recurrente* ( $p=0.69$ ) o *psicótico* ( $p=0.81$ ) mostraron diferencias significativas entre los genotipos (ver Tabla R-3.2). Cuando estudiamos la distribución de los reactivos de la entrevista MINI en relación a los genotipos, no encontramos diferencias de acuerdo a la presencia de comorbilidad (como variable dicotómica,  $p=0.26$ ; ni tomando en cuenta cada diagnóstico como variables individuales, ver tabla R-3.2).

**Tabla R-3.2 Resultados del HAM-D<sub>21</sub> y comorbilidad clasificados de acuerdo al genotipo de CLOCK en pacientes deprimidos.**

		TT	TC	CC	p	T	C	p	TOTAL
		(n=61)	(n=35)	(n=4)		(n=157)	(n=43)		(n=100)
		media±DE	media±DE	media±DE					media±DE
<b>HAM-D<sub>21</sub></b>	1	3.57±0.99	3.54±0.91	3.75±0.50	0.90	3.56±0.96	3.58±0.85	0.94	3.57±0.94
	2	2.18±0.97	2.20±0.75	1.75±1.25	0.63	2.18±0.92	2.11±0.85	0.68	2.17±0.91
	3	2.09±1.32	2.65±1.37	2.75±1.89	0.18	2.22±1.34	2.67±1.42	0.07	2.32±1.37
	4	1.60±0.68	1.45±0.88	1.5±0.57	0.68	1.57±0.73	1.46±0.82	0.44	1.55±0.75
	5	1.39±0.75	1.17±0.85	1.75±0.50	0.49	1.34±0.78	1.27±0.82	0.90	1.33±0.79
	6	1.32±0.83	1.0±0.9	1.5±0.57	0.36	1.25±0.85	1.09±0.86	0.71	1.22±0.85
	7	3.26±0.70	3.4±0.77	3.5±0.57	0.86	3.29±0.71	3.41±0.73	0.72	3.32±0.72
	8	1.49±0.82	1.37±0.84	1.25±0.95	0.74	1.46±0.82	1.34±0.84	0.44	1.44±0.83
	9	1.34±0.91	1.57±0.85	1.0±1.15	0.25	1.39±0.89	1.46±0.90	0.57	1.41±0.9
	10	2.85±0.90	2.77±0.80	2.5±1.0	0.58	2.83±0.88	2.72±0.82	0.49	2.81±0.87
	11	1.86±0.99	1.85±0.80	1.5±1.29	0.43	1.86±0.94	1.79±0.88	0.99	1.85±0.93
	12	1.04±0.84	1.17±0.82	1.75±0.50	0.25	1.07±0.83	1.27±0.79	0.24	1.12±0.83
	13	1.50±0.76	1.45±0.78	1.0±0.81	0.36	1.49±0.76	1.37±0.78	0.56	1.47±0.77
	14	1.31±0.82	1.40±0.73	0.75±0.95	0.25	1.33±0.80	1.27±0.79	0.85	1.32±0.80
	15	1.88±0.91	1.82±0.98	1.50±1.29	0.60	1.87±0.92	1.76±1.01	0.82	1.85±0.94
	16	1.16±0.93	1.22±0.94	1.5±1.0	0.82	1.17±0.93	1.27±0.93	0.74	1.24±0.93
	AM	0.59±0.84	0.42±0.73	0.75±0.95	0.68	0.55±0.81	0.480.76	0.67	0.54±0.80
	PM	0.80±0.81	0.82±0.85	0.75±0.95	0.98	0.80±0.81	0.81±0.85	0.84	0.81±0.82
	19	1.26±1.15	0.94±0.99	0.75±0.95	0.74	1.19±1.12	0.90±0.97	0.47	1.13±1.09
	20	1.24±1.12	1.05±1.02	1.25±1.5	0.90	1.20±1.09	1.09±1.08	0.71	1.18±1.09
	21	0.40±0.61	0.45±0.65	0.50±0.57	0.80	0.42±0.62	0.46±0.63	0.61	0.43±0.62
	<i>Puntaje total</i>	34.22±7.83	33.80±7.73	33.25±12.03	0.94	34.13±7.76	33.69±8.31	0.97	34.04±7.88
<b>HAM-D<sub>21</sub> Clusters</b>	<i>Ansiedad</i>	8.62±2.60	8.82±2.06	7.75±3.77	0.41	8.66±2.48	8.62±2.38	0.83	8.66±2.46
	<i>Total</i>	12.01±2.28	11.97±2.50	11.25±2.87	0.78	12.00±2.31	11.83±2.51	0.59	11.97±2.36
	<i>Sueño</i>	4.32±1.56	3.62±2.12	4.75±1.25	0.36	4.17±1.72	8.83±2.02	0.65	4.1±1.79
	<i>Actividad</i>	4.75±1.23	4.77±1.23	4.75±1.25	0.91	4.75±1.23	4.76±1.25	0.74	4.76±1.24
	<i>Ansiedad psicológica</i>	4.19±1.42	4.34±1.18	3.5±1.91	0.28	4.22±1.36	4.18±1.33	0.96	4.22±1.36
	<i>Ansiedad somática</i>	4.42±1.82	4.48±1.57	4.25±2.06	0.77	4.43±1.76	4.44±1.62	0.75	4.44±1.73
	<i>Delirante</i>	4.81±2.09	4.42±1.77	4.75±2.62	0.91	4.73±2.02	4.48±1.88	0.73	4.68±1.99
<b>Características del TDM</b>	<i>Recurrente</i>	26	18	2	0.69	70	22	0.44	46
	<i>Melancólico</i>	48	28	3	0.96	124	34	0.98	79
	<i>Psicótico</i>	3	1	0	0.81	7	1	0.52	4
<b>Comorbilidad (MINI)</b>	<i>Crisis de angustia</i>	14	8	1	0.99	36	10	0.96	23
	<i>Agorafobia</i>	6	6	1	0.45	18	8	0.21	13
	<i>Fobia Social</i>	12	6	1	0.90	30	8	0.94	19
	<i>TPEPT</i>	4	1	1	0.20	9	3	0.76	6
	<i>TAG</i>	40	20	3	0.62	100	26	0.69	63
	<i>Bulimia Nervosa</i>	2	0	0	0.52	4	0	0.29	2
	<i>Trastorno Antisocial</i>	1	2	0	0.49	4	2	0.47	3
	<i>Personalidad Cualquier</i>	48	23	3	0.37	119	29	0.26	74
	<i>comorbilidad</i>								

La Tabla R-3.3 muestra los puntajes de las variables relevantes a las características del sueño. No se encontraron diferencias entre los genotipos para los puntajes totales del ESE ( $p=0.74$ ), EAI ( $p=0.94$ ) o el ICSP ( $p=0.59$ ). Cuando consideramos los reactivos individuales de cada escala, no se encontraron diferencias significativas. No se encontraron diferencias en la distribución de los cronotipos entre los genotipos (ver Tabla R-3.4).

**Tabla R-3.3 Características del sueño estratificadas de acuerdo al genotipo de CLOCK en pacientes deprimidos (Modelo Lineal General).**

		TT (n=61)	TC (n=35)	CC (n=4)		T (n=157)	C (n=43)		TOTAL (n=100)
		media±DE	media±DE	media±DE	p			p	media±DE
<b>Escala de Somnolencia de Epworth</b>	<i>Puntaje total</i>	9.88±5.24	9.88±6.11	12.25±6.39	0.74	9.88±5.41	10.32±6.08	0.59	9.98±5.56
<b>Escala Atenas de Insomnio</b>	<i>Puntaje total</i>	12.08±4.73	11.8±4.96	11.25±5.12	0.94	12.01±4.75	11.69±4.87	0.93	11.95±4.78
<b>ICSP</b>	<i>1. Hora de acostarse (hrs.: min.)</i>	23:21±01:24	23:21±01:49	23:07±00:15	0.59	23:21±01:30	23:19±01:39	0.31	23:20±01:32
	<i>C1. Calidad subjetiva de sueño</i>	0.8±0.1	0.76±0.12	0.57±0.28	0.37	2.0±0.79	1.95±0.75	0.78	0.78±0.07
	<i>C2. Latencia de sueño</i>	2.22±0.82	2.20±1.05	2.0±0.81	0.75	2.22±0.87	2.16±0.99	0.90	2.21±0.90
	<i>C3. Duración del sueño.</i>	1.72±1.26	1.94±1.28	2.0±1.41	0.71	1.77±1.26	1.95±1.27	0.45	1.81±1.26
	<i>C4. Eficiencia del sueño.</i>	1.40±1.22	1.65±1.28	2.25±1.50	0.28	1.46±1.23	1.76±1.30	0.12	1.53±1.25
	<i>C5. Perturbaciones extrínsecas</i>	2.03±0.63	2.0±0.76	1.25±0.50	0.11	2.02±0.65	1.86±0.77	0.25	1.99±0.68
	<i>C7. Disfunción diurna.</i>	2.21±0.77	2.34±0.87	3.0±0.0	0.12	2.24±0.79	2.46±0.82	0.056	2.29±0.80
	<i>Eficiencia del sueño (%)</i>	73.01±20.72	71.02±19.92	63.5±16.50	0.59	72.57±20.43	69.62±19.21	0.33	71.94±20.22
	<i>Puntaje total</i>	12.0±4.23	12.6±4.49	12.0±4.24	0.59	12.13±4.27	12.48±4.36	0.49	12.21±4.29

**Tabla R-3.4 Cronotipos estratificados por el polimorfismo de CLOCK en pacientes deprimidos.**

		<b>TT</b>	<b>TC</b>	<b>CC</b>		<b>T</b>	<b>C</b>	<b>TOTAL</b>
		<b>(n=61)</b>	<b>(n=35)</b>	<b>(n=4)</b>		<b>(n=157)</b>	<b>(n=44)</b>	<b>(n=100)</b>
		Número	Número	Número	<sup>a</sup> p=	Número	Número	<sup>b</sup> p=
		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)	(%)
<b>Cronotipos (MEQ)</b>	<i>Vespertinos</i>	12 (19)	6 (17)	0 (0)		30 (19)	6 (14)	18
	<i>Indiferenciados</i>	37 (62)	21 (60)	3 (75)		95 (60)	27 (63)	61
	<i>Matutinos</i>	12 (19)	8 (23)	1 (25)		32 (21)	10 (23)	21
		100%	100%	100%	0.69	157 (100%)	43 (100%)	0.71

<sup>a</sup> ( $\chi^2=2.20$ , g.l.=4)

<sup>b</sup> ( $\chi^2=0.65$ , g.l.=2)

#### 4. Polisomnografía.

Cuando fue posible (por disponibilidad de las cámaras de sueño y personal técnico para la realización del estudio), se invitó a los pacientes a participar en la toma de los PSG. Se invitó a un total de 10 pacientes, de los cuales tres no aceptaron y uno no se incluyó en el estudio pese a que se realizó el PSG ya que no fue posible localizarlo para la entrega de las clinimetrías en tiempo y forma. Por lo anterior, para el análisis estadístico, sólo se incluyeron los resultados de los PSG's de seis pacientes. Los resultados se resumen en la tabla R-4.1. Ninguno de los valores resultó significativo cuando se incluyeron en los análisis descritos previamente (ver anexo VI. Hipnogramas).

**Tabla R-4.1 Resultados de Polisomnografía (noche 2) de las pacientes con TDM.**

	Estadios del Sueño (%)					Latencia MOR	Tiempo total	Eficiencia
	<i>W</i>	<i>I</i>	<i>2</i>	<i>DEL</i>	<i>MOR</i>	(min.)	sueño (min.)	(%)
<b>Clock-14</b>	4.82	8.71	48.71	15.11	16.24	65.74	375	95.18
<b>Clock-17</b>	5.63	11.25	44.74	13.36	25.02	120	439.12	94.37
<b>Clock-31</b>	2.62	5.43	55	10.67	26.29	98.38	454.85	97.38
<b>Clock-97</b>	4.68	6.44	51.51	9.71	27.67	103.68	459.12	95.32
<b>Clock-100</b>	18.30	7.21	45.16	12.44	16.90	101.91	514.29	81.70
<b>Clock-101</b>	2.22	4.75	72.93	6.77	13.33	133.68	436.76	97.78
<i>Media</i>	6.38	7.30	53.01	11.34	20.91	103.90	446.52	93.62

## DISCUSIÓN

### **1. De la influencia del cronotipo en los síntomas depresivos.**

Uno de los objetivos de este estudio fue explorar la posible asociación de los cronotipos con la presentación clínica de los episodios depresivos, además de describir las características y la calidad del sueño de los pacientes deprimidos de acuerdo a dicha tipología (v.g. MEQ).

De acuerdo a los puntajes del MEQ, la muestra presentó una distribución que semeja a la normal. No existen datos publicados sobre la distribución de los cronotipos en población Mexicana, sin embargo las frecuencias reportadas son similares a aquellas de otras poblaciones extranjeras (Lehnkering & Siegmund, 2007).

Con respecto a las variables demográficas, nuestra población no mostró una influencia significativa del sexo. Incluso cuando otros autores han reportado puntajes mayores del MEQ en mujeres (Adan & Natale, 2002; Chelminski, Ferraro, Petros, *et al*, 1999; Lehnkering & Siegmund, 2007; Tankova, Adan & Buela-Casal, 1994), un meta-análisis reciente (Randler, 2007) encontró que la asociación puede ser moderada y que sólo se hace evidente en muestras de mayor tamaño; aunque algunos han propuesto que la influencia cultural podría explicar esta tendencia (Park, Matsumoto, Seo, *et al*, 1997), diferentes patrones de sincronización entre los sexos podrían estar jugando un papel importante (Natale & Adan, 1999). Sin embargo, es posible que debido al pequeño número de sujetos masculinos en nuestra muestra, no fuese posible descartar la influencia del sexo.

Por otra parte, nuestros hallazgos son significativos con respecto a la influencia de la edad. Tal como otros autores han descrito, a mayor edad los sujetos presentaron mayores puntajes del MEQ (Chelminski, Ferraro, Petros, *et al*, 1997; Paine, Gander & Travier, 2006). Todavía no es clara la subyacente relación entre la edad y la biología del marcapasos circadiano, sin embargo la información actual sugiere que la capacidad de responder al *zeitgeber* principal (la luz) disminuye con la edad (envejecimiento), lo cual

conduce a una desincronización interna (Perret & Aujard, 2006), un fenómeno parcialmente atribuible a la degeneración neural observada en el NSQ en adultos ancianos (Hofman & Swaab, 2006). Es posible que el evidente impacto clínico de la edad en los cronotipos sea sólo en punto final de una serie de cambios biológicos dentro del marcapasos maestro, incluyendo diferentes patrones de expresión genética del sistema de genes reloj.

Con respecto a las características clínicas, observamos una mayor prevalencia de síntomas melancólicos y mayores puntajes en el reactivo tres (ideación suicida) del HAM-D<sub>21</sub> en el grupo de pacientes con el cronotipo vespertino. Un estudio reciente encontró una asociación semejante con suicidabilidad (Gau, Shang, Merikangas, *et al*, 2007), en una muestra de adolescentes (de 12 y 13 años; incluso después de controlar para trastornos internalizados y externalizados la asociación continuó siendo significativa). Además, estos hallazgos son interesantes ya que el cronotipo vespertino ha sido asociado también a mayor impulsividad (Caci, Mattei, Bayle, *et al*, 2005). Por lo tanto, podría ser posible que los rasgos de personalidad estén mediando el comportamiento suicida en estos pacientes. Nuestros datos también mostraron que los pacientes con el cronotipo vespertino están más severamente afectados en el funcionamiento (comparados con el cronotipo matutino e indiferenciado), y con una tendencia a mayores puntajes en el cluster de síntomas delirantes del HAM-D<sub>21</sub>. Nuestros datos indican que, aunque los pacientes del cronotipo vespertino no presentan mayor tendencia a la depresión, si cursan con episodios depresivos mas severos, aunque se necesitan más estudios para explorar la posible relación causal entre el cronotipo vespertino y el comportamiento suicida así como la severidad del episodio depresivo.

Otro punto interesante es la asociación entre el cronotipo vespertino y mayores puntajes en el cluster de ansiedad del HAM-D<sub>21</sub>. Estudios previos han estudiado la influencia del cronotipo en la ansiedad, la respuesta al estrés y la frecuencia cardiaca (Nebel, Howell, Krantz, *et al*, 1996; Willis, O'Connor & Smith, 2005), incluso cuando los sujetos reportaron mayores puntajes para dichas variables durante la mañana, éstas no mostraron asociación significativa con el cronotipo. Es posible que los factores hormonales comunes

a ansiedad y depresión (Arborelius, Owens, Plotsky, *et al*, 1999) estén jugando un papel importante en los pacientes deprimidos con el cronotipo vespertino.

Nuestros datos mostraron tres diferencias importantes en los parámetros de sueño entre los cronotipos. El cronotipo vespertino mostró mayor “*disfunción diurna*”, lo cual es interesante tomando en cuenta que el “*tiempo en cama*” y la “*eficiencia del sueño*” fueron mayores para éste cronotipo (aunque no significativo), y que no hubo diferencias notables entre los otros parámetros del sueño como SDE o insomnio (ni en la EAI ni en los reactivos del HAM-D<sub>21</sub>). Las otras diferencias fueron en las variables “*hora de ir a dormir*” y “*hora de despertar*”. Cuando comparamos los tres cronotipos para dichas variables, se observó sólo una tendencia de significancia. Posteriormente comparamos sólo los cronotipos extremos (v.g. matutino versus vespertino) y la diferencia se hizo evidente. Estos datos son congruente con otros reportados previamente donde se describe que existe diferencia en la hora para ir a dormir en los cronotipos (Benedetti, Dallaspazia, Fulgosi, *et al*, 2007; Mongrain, Carrier & Dumont, 2006a; Mongrain, Carrier & Dumont, 2006b; Roenneberg, Kuehnle, Juda, *et al*, 2007). De forma interesante, incluso cuando la media de la “*hora de despertar*” no fue significativamente diferente, una gran variación se encontró entre la desviación estándar para dicha variable (ver tabla R-1.3), con un amplio rango en el cronotipo vespertino. Otras alteraciones en el patrón de sueño en el cronotipo vespertino también han sido previamente reportadas (e.g. a menor sueño durante la semana, mayor sueño durante los días libres (Roenneberg, Kuehnle, Juda, *et al*, 2007), como mayor irregularidad en el patrón de sueño/vigilia y mayor ansiedad matutina al despertar que la esperada para el nivel de severidad del insomnio (Ong, Huang, Kuo, *et al*, 2007). Sin embargo, otros estudios también se ha reportado que no existe diferencia (Lehnkering & Siegmund, 2007).

Es importante mencionar que con los parámetros usuales ( $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.80$ ) nuestra muestra sólo pudo determinar un tamaño de efecto grande ( $d=0.70$ ), con una considerable varianza explicada (11%), incluyendo los dos grupos mayores. Sin embargo, también tomando en cuenta que los puntajes del MEQ presentaron una distribución normal, se necesitan muestras mas grandes para detectar diferencias mas sutiles entre los cronotipos.

### 1.1 Limitaciones.

La mayor limitación de este análisis fue la evaluación de los cronotipos durante el episodio depresivo. Esto podría sesgar los datos hacia un incremento en la detección de los pacientes con cronotipo vespertino. Sin embargo, se ha demostrado que el cronotipo es un rasgo (Caci, Deschaux, Adan, *et al*, 2008; Drennan, J., Kripke, *et al*, 1992; Kripke, Rex, Ancoli-Israel, *et al*, 2008; Mansour, Wood, Chowdari, *et al*, 2005; Roenneberg, Kuehnle, Juda, *et al*, 2007), y por lo tanto no debería cambiar de acuerdo al estado de ánimo. No obstante, se requiere un estudio longitudinal para corroborar la estabilidad de este rasgo a lo largo de la vida.

## **2. De la somnolencia diurna en pacientes deprimidas.**

En éste análisis un objetivo fue describir la calidad de sueño en pacientes del sexo femenino, con TDM de la consulta externa con y sin SDE y estudiar la relación entre la somnolencia y la severidad de los síntomas depresivos.

En este análisis casi la mitad (43.5%) de las pacientes experimentaron SDE. Estos datos son congruentes con otros autores quienes han encontrado prevalencias similares (Chellappa & Araujo, 2006), y grupos de investigación que han reportado una asociación positiva entre la SDE y la depresión/síntomas depresivos (Bixler, Vgontzas, Lin, *et al*, 2005; Breslau, Roth, Rosenthal, *et al*, 1997). Con respecto a la edad, la media no fue diferente entre los grupos, lo cual es congruente con otros autores (Tsuno, Jaussent, Dauvilliers, *et al*, 2007).

Un punto interesante fue que las pacientes con-SDE fueron mas frecuentemente desempleadas. Otros autores han encontrado que ser empleado de tiempo completo se asoció con sueño nocturno mas corto y mayor SDE (Breslau, Roth, Rosenthal, *et al*, 1997), sin embargo estos resultados emergieron de la población general. Es posible plantear la hipótesis que en las pacientes deprimidas con SDE obtener y mantener un trabajo es mas difícil, sin embargo, la relación causal solo podrá ser determinada por un estudio longitudinal.

Ya que el IMC ha sido positivamente asociado con la SDE (Bixler, Vgontzas, Lin, *et al*, 2005; Chellappa & Araujo, 2006), obtuvimos información sobre la talla y el peso. Sin embargo, en nuestra muestra, el IMC no se relacionó con la SDE; resultados similares se han publicado recientemente (Tsuno, Jaussent, Dauvilliers, *et al*, 2007). Esta discrepancia podría interpretarse en razón de la fisiopatología, ya que es posible que la relación existente sea con el mayor riesgo de apnea obstructiva del sueño (AOS) en aquellos sujetos con mayor IMC (Basta, Lin, Pejovic, *et al*, 2008) y no directamente con la SDE.

De forma interesante, ninguna variable del HAM-D<sub>21</sub> fue diferente entre los grupos. Estudios previos han asociado la SDE con la severidad de la depresión (Tsuno, Jaussent, Dauvilliers, *et al*, 2007) y con el riesgo suicida (Chellappa & Araujo, 2006), pero esta asociación ha sido inconsistente (Chellappa & Araujo, 2007). Como se ha sugerido previamente (Chellappa & Araujo, 2006; Lichstein, Wilson & Noe, 1994), la naturaleza heterogénea de la SDE podría estar contribuyendo a su relativa baja asociación con las variables antes mencionadas.

Además, no encontramos diferencias en los grupos cuando comparamos la distribución de la comorbilidad de acuerdo a los resultados de la entrevista MINI; sin embargo, otros autores que también han estudiado dicha variable han encontrado resultado similares. (Tsuno, Jaussent, Dauvilliers, *et al*, 2007). No obstante, se encontró una tendencia a mayor comorbilidad con fobia social en el grupo de pacientes con-SDE. Existe poca investigaciones sobre sueño en pacientes con fobia social (Mellman, 2006). En un estudio, los sujetos con fobia social reportaron peor calidad de sueño, mayor latencia de sueño e incremento en la disfunción diurna (Stein, Kroft & Walker, 1993), sin embargo otro grupo estudió a pacientes con fobia social con PSG, reportando hallazgos normales (Brown, Black & Uhde, 1994). Estudios futuros con muestras mayores podrían dilucidar la relación entre las variables clínicas del episodio depresivo y la SDE.

Con respecto a las variables de sueño, los dos grupos fueron altamente homogéneos. No se encontraron diferencia en la calidad de sueño ( $p=0.64$ ) o la eficiencia del mismo ( $p=0.47$ ) entre los grupos, lo cual esta acorde con reportes previos (Bixler, Vgontzas, Lin, *et al*, 2005). Como se esperaba, el reactivo ocho de la EAI (“*somnolencia durante el día*”) fue significativamente mayor en el grupo con-SDE. De forma interesante, el grupo sin-SDE presentó mayores “*problemas del sueño debido a pesadillas durante el último mes*” (ICSP reactivo 5-h) y una tendencia a mayor “*tiempo necesitado para conciliar el sueño*” (ICSP reactivo 3) cuando se comparó con el grupo sin-SDE. Por otra parte, el grupo con-SDE reportó mayores puntajes para “*problemas para mantener el entusiasmo y lograr hacer las cosas*” (ICSP reactivo 8). Estos datos son interesantes ya que la SDE esta frecuentemente asociada a sueño insuficiente (Millman, Adults & Adolescence, 2005) o

mala calidad de sueño y la prescripción de hipnóticos es frecuente (Chellappa, Schroder & Cajochen, 2008) sin embargo nuestros datos no apoyan dicha hipótesis. Se requieren de mas estudios que incluyan medidas objetivas de sueño y una muestra mayor para entender completamente la compleja interacción entre sueño y depresión.

## 2.1 Limitaciones.

Algunas limitaciones deben ser tomadas en cuenta en la interpretación de los resultados de nuestro estudio. Primero, el pequeño tamaño de muestra restringe conclusiones definitivas sobre la asociación de la SDE y la severidad de la depresión. Segundo, la ESE utilizada en este estudio es una escala de autoreporte que subjetivamente intenta medir la somnolencia diurna en la vida diaria (Johns, 1991), por lo tanto, los hallazgos deben ser interpretados sólo en base a aspectos subjetivos de somnolencia diurna. Será importante incluir medidas objetivas como el MSLT y PSG en estudios futuros. Tercero, no excluimos la posibilidad de que los pacientes presentaran AOS u otras condiciones médicas (v.g. diabetes, hipertensión). Finalmente, estos resultados no pueden generalizarse a los hombres, otros grupos étnicos o los sujetos de la tercera edad. Sin embargo, estudios estratificados por sexo han encontrado que los hombres reportan puntajes mayores en la ESE con respecto a las mujeres (Tsuno, Jaussent, Dauvilliers, *et al*, 2007).

### **3. De la no asociación de T3111C CLOCK con alteraciones del sueño en pacientes deprimidos.**

Investigamos la asociación del polimorfismo T3111C del gen CLOCK con insomnio, somnolencia diurna y calidad de sueño en sujetos con TDM. Observamos que las frecuencias genotípicas fueron similares a las reportadas tanto en sujetos sanos (Katzenberg, Young, Finn, *et al*, 1998) como en pacientes con TDM (Serretti, Benedetti, Mandelli, *et al*, 2003); estos datos concuerdan con resultados previos que muestran que el TDM como un todo no se asocia a dicho polimorfismo de CLOCK (Desan, Oren, Malison, *et al*, 2000).

Contrario a nuestras expectativas de una posible relación entre la severidad de la depresión y el polimorfismo T3111C, no se encontraron diferencias significativas con respecto a los genotipos y los reactivos o clusters del HAM-D<sub>21</sub>. La severidad del episodio depresivo es un fenotipo complejo que ha sido asociado con variables clínicas y demográficas (Burcusa & Iacono, 2007). Uno de esos factores de riesgo es la tipología matutinidad-vespertinidad, específicamente con el cronotipo vespertino (Campos Hirata, Oliveira Lima, Meireles Sales de Bruin, *et al*, 2007; McEnany & Lee, 2000; Natale, Adan & Scapellato, 2005). Sin embargo, la vespertinidad por si misma es un rasgo complejo que involucra la influencia del ambiente y de factores biológicos (Ebisawa, 2007; Matchock & Toby Mordkoff, 2008; Paine, Gander & Travier, 2006; Roenneberg, Kuehnle, Juda, *et al*, 2007), por esta razón, la relación entre la severidad de la depresión y las variantes de CLOCK no puede ser lineal. Sin embargo, para un mejor entendimiento de la posible influencia de los genes reloj en la depresión, futuros estudios deberán incluir a CLOCK y a otros genes reloj (e.g. hPer2, hPer3, ARNTL, etc.), haplotipos e idealmente genes involucrados en el sistema de neurotransmisión en el cual ésta maquinaria molecular está potencialmente influyendo (Cuesta, Mendoza, Clesse, *et al*, 2008; Hampp, Ripperger, Houben, *et al*, 2008; Imbesi, Arslan, Yildiz, *et al*, 2008; Mendoza, Clesse, Pevet, *et al*, 2008; Pozdeyev, Tosini, Li, *et al*, 2008; Yujnovsky, Hirayama, Doi, *et al*, 2006).

En lo que concierne al insomnio, la somnolencia diurna y la calidad de sueño, no se encontraron diferencias entre los genotipos. Sin embargo, estos resultados no están en línea con hallazgos de dos estudios publicados previamente (Serretti, Benedetti, Mandelli, *et al*, 2003; Serretti, Cusin, Benedetti, *et al*, 2005) sobre la asociación del insomnio en pacientes deprimidos y el polimorfismo T3111C. Estas diferencias podrían originarse de las diferentes estrategias metodológicas; ya que (1) los primeros estudios fueron retrospectivos, (2) el sueño fue evaluado sólo utilizando los reactivos del HAM-D<sub>21</sub> y además (3) existen otras diferencias substanciales (e.g. tamaño de la muestra, etnicidad), que no hacen posible la comparación. Sin embargo, aún cuando el polimorfismo T3111C ocurre en una región no traducida (UTS) y en un estudio previo no demostró diferencias funcionales (Robilliard, Archer, Arendt, *et al*, 2002), es posible que otra variante que induce un cambio funcional se encuentre ligada al polimorfismo T3111C y esto contribuya al fenotipo (Ebisawa, 2007), por lo que se requieren más estudios para resolver esta intrigante relación.

Otro punto interesante es la falta de asociación de los genotipos y los cronotipos (MEQ). Otros grupos de investigación han encontrado una asociación de esta variante del gen CLOCK con cronotipos específicos (v.g. alelo C y vespertinidad), sin embargo esos grupos no evaluaron pacientes deprimidos (Katzenberg, Young, Finn, *et al*, 1998; Mishima, Tozawa, Satoh, *et al*, 2005; Robilliard, Archer, Arendt, *et al*, 2002). Ya que los cronotipos han demostrado ser un rasgo estable (Caci, Deschaux, Adan, *et al*, 2008; Drennan, J., Kripke, *et al*, 1992; Kripke, Rex, Ancoli-Israel, *et al*, 2008; Mansour, Wood, Chowdari, *et al*, 2005; Roenneberg, Kuehnle, Juda, *et al*, 2007), sería razonable incluir pacientes deprimidos en un estudio longitudinal para entender la estabilidad del cronotipo durante los episodios depresivos.

El presente análisis tiene relevantes fortalezas: el uso de escalas específicas diseñadas para evaluar características de sueño; la metodología diagnóstica sistemática (entrevista MINI). Así como el hecho de que se incluyeran sólo pacientes sin medicación es relevante. De hecho, el uso de medicamentos y específicamente el uso de hipnóticos es una causa frecuente de sesgo, pero este estudio está compuesto exclusivamente por pacientes libres de medicación.

Se ha reportado que existen diferencias en las frecuencias alélicas entre la población Mexicana (Rangel-Villalobos, Rivas, Sandoval, *et al*, 2000); para limitar este posible sesgo, nuestra muestra se formó solamente por Mestizos (la población mayoritaria y más ampliamente distribuida en México que ha mostrado ser genéticamente homogénea (Calderon-Garciduenas, Rivera-Prieto, Ortiz-Lopez, *et al*, 2008)) con ascendencia similar en al menos dos generaciones.

## CONCLUSIONES

De este trabajo se desprenden tres conclusiones principales. Primero, nuestros datos apoyan la idea de que los cronotipos podrían estar influyendo en las características clínicas de los episodios depresivos, en el sentido de una mayor severidad para aquellos sujetos con el cronotipo vespertino.

Segundo, aunque la somnolencia diurna excesiva es una queja frecuente en las pacientes deprimidas, ésta no está asociada ni con una reducción en la eficiencia del sueño ni a una mayor severidad de los síntomas depresivos. Finalmente, nuestros datos no apoyan la hipótesis de que el genotipo de CLOCK tiene un efecto en las alteraciones del sueño en pacientes deprimidos.

## REFERENCIAS

### REFERENCIAS

- Abrahamson, E. E., **Leak**, R. K. & Moore, R. Y. (2001) The suprachiasmatic nucleus projects to posterior hypothalamic arousal systems. *Neuroreport*, 12, 435-440.
- Abrahamson, E. E. & Moore, R. Y. (2001) Suprachiasmatic nucleus in the mouse: retinal innervation, intrinsic organization and efferent projections. *Brain Res*, 916, 172-191.
- Adan, A. & Natale, V. (2002) Gender differences in morningness-eveningness preference. *Chronobiol Int*, 19, 709-720.
- Al-Windi, A. (2005) Depression in general practice. *Nord J Psychiatry*, 59, 272-277.
- Arborelius, L., Owens, M. J., Plotsky, P. M., *et al* (1999) The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol*, 160, 1-12.
- Archer, S. N., Robilliard, D. L., Skene, D. J., *et al* (2003) A length polymorphism in the circadian clock gene *Per3* is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. *Sleep*, 26, 413-415.
- Armitage, R. (2007) Sleep and circadian rhythms in mood disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 115, 104-115.
- Association, A. P. (2000) *Handbook of Psychiatric Measures*. Washington.
- Avery, D. H., Wildschiodtz, G. & Rafaelsen, O. J. (1982) Nocturnal temperature in affective disorder. *J Affect Disord*, 4, 61-71.
- Baehr, E. K., Revelle, W. & Eastman, C. I. (2000) Individual differences in the phase and amplitude of the human circadian temperature rhythm: with an emphasis on morningness-eveningness. *J Sleep Res*, 9, 117-127.
- Barrett, J. C., Fry, B., Maller, J., *et al* (2005) Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*, 21, 263-265.
- Basta, M., Lin, H. M., Pejovic, S., *et al* (2008) Lack of regular exercise, depression, and degree of apnea are predictors of excessive daytime sleepiness in patients with sleep apnea: sex differences. *J Clin Sleep Med*, 4, 19-25.
- Benca, R. M., Obermeyer, W. H., Thisted, R. A., *et al* (1992) Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 49, 651-668; discussion 669-670.
- Benedetti, F., Barbini, B., Colombo, C., *et al* (1996) Infradian mood fluctuations during a major depressive episode. *Journal of Affective Disorders*, 41, 81-87.
- Benedetti, F., Dallaspezia, S., Fulgosi, M. C., *et al* (2007) 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*, 144, 631-635.
- Bixler, E. O., Vgontzas, A. N., Lin, H. M., *et al* (2005) Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep, apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 4510-4515.
- Boothroyd, C. E. & Young, M. W. (2008) The in(put)s and out(put)s of the *Drosophila* circadian clock. *Ann N Y Acad Sci*, 1129, 350-357.
- Brainard, G. C., Rollag, M. D. & Hanifin, J. P. (1997) Photic regulation of melatonin in humans: ocular and neural signal transduction. *J Biol Rhythms*, 12, 537-546.

- Branchey, L., Weinberg, U., Branchey, M., *et al* (1982) Simultaneous study of 24-hour patterns of melatonin and cortisol secretion in depressed patients. *Neuropsychobiology*, 8, 225-232.
- Breslau, N., Roth, T., Rosenthal, L., *et al* (1997) Daytime sleepiness: an epidemiological study of young adults. *Am J Public Health*, 87, 1649-1653.
- Brown, T., Black, B. & Uhde, T. W. (1994) The sleep architecture of social phobia. *Biol Psychiatry*, 35, 420-421.
- Bunney, J. N. & Porkin, S. G. (2008) Circadian abnormalities, molecular clock genes and chronobiological treatments in depression. *British Medical Bulletin*, 86, 23-32.
- Bunney, W. E. & Bunney, B. G. (2000) Molecular clock genes in man and lower animals: possible implications for circadian abnormalities in depression. *Neuropsychopharmacology*, 22, 335-345.
- Burcusa, S. L. & Iacono, W. G. (2007) Risk of recurrence in depression. *Clinical Psychology Review*, 27, 959-985.
- Burioka, N., Koyanagi, S., Endo, M., *et al* (2008) Clock gene dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*, 32, 105-112.
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., *et al* (1989) The pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 28, 193-213.
- Caci, H., Deschaux, O., Adan, A., *et al* (2008) Comparing three morningness scales: age and gender effects, structure and cut-off criteria. *Sleep Medicine*, doi:10.1016/j.sleep.2008.01.007.
- Caci, H., Mattei, V., Bayle, F. J., *et al* (2005) Impulsivity but not venturesomeness is related to morningness. *Psychiatry Research*, 134, 259-265.
- Calderon-Garciduenas, A. L., Rivera-Prieto, R. A., Ortiz-Lopez, R., *et al* (2008) Genetic structure of Mexican Mestizo women with breast cancer based on three STR loci. *Am J Hum Biol*, 20, 191-193.
- Campos Hirata, F., Oliveira Lima, M. C., Meireles Sales de Bruin, V., *et al* (2007) Depression in medical school: the influence of morningness-eveningness. *Chronobiol Int*, 24, 939-946.
- Carpenter, W. T., Jr. & Bunney, W. E., Jr. (1971a) Adrenal cortical activity in depressive illness. *Am J Psychiatry*, 128, 31-40.
- (1971b) Behavioral effects of cortisol in man. *Semin Psychiatry*, 3, 421-434.
- Cartwright, R. D. (1983) Rapid eye movement sleep characteristics during and after mood-disturbing events. *Arch Gen Psychiatry*, 40, 197-201.
- Cavallaro, R., Cocchi, F., Angelone, S. M., *et al* (2004) Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a pilot study. *J Clin Psychiatry*, 65, 187-190.
- Clark, C. P., Frank, L. R. & Brown, G. G. (2001) Sleep deprivation, EEG, and functional MRI in depression: preliminary results. *Neuropsychopharmacology*, 25, S79-84.
- Conde, V. & Franch, J. (1984) *Escalas de evaluación comportamental para la cuantificación de la sintomatología de los trastornos angustiosos y depresivos*. Madrid: Upjohn SA.
- Cote, F., Schussler, N., Boularand, S., *et al* (2002) Involvement of NF-Y and Sp1 in basal and cAMP-stimulated transcriptional activation of the tryptophan hydroxylase (TPH) gene in the pineal gland. *J Neurochem*, 81, 673-685.

- Crocq, M. A. (2008) Depression and circadian rhythms. *WPA Bulletin on Depression*, 12, P2.
- Cuesta, M., Mendoza, J., Clesse, D., *et al* (2008) Serotonergic activation potentiates light resetting of the main circadian clock and alters clock gene expression in a diurnal rodent. *Exp Neurol*, 210, 501-513.
- Chelminski, I., Ferraro, F. R., Petros, T. V., *et al* (1999) An analysis of the "eveningness-morningness" dimension in "depressive" college students. *J Affect Disord*, 52, 19-29.
- Chelminski, I., Ferraro, F. R., Petros, T., *et al* (1997) Horne and Ostberg Questionnaire: a score distribution in a large sample of young adults. *Person Individ differ*, 23, 647-652.
- Chellappa, S. L. & Araujo, J. F. (2006) Excessive daytime sleepiness in patients with depressive disorder. *Rev Bras Psiquiatr*, 28, 126-129.
- (2007) Sleep disorders and suicidal ideation in patients with depressive disorder. *Psychiatry Research*, 153, 131-136.
- Chellappa, S. L., Schroder, C. & Cajochen, C. (2008) Chronobiology, excessive daytime sleepiness and depression: Is there a link? *Sleep Med*, doi:10.1016/j.sleep.2008.05.010.
- Chica-Urzola, H. L., Escobar-Cordoba, F. & Eslava-Schmalbach, J. (2007) Validating the Epworth sleepiness scale. *Rev Salud Publica (Bogota)*, 9, 558-567.
- Chiner, E., Arriero, J. M., Signes-Costa, J., *et al* (1999) Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea syndrome. *Arch Bronconeumol*, 35, 422-427.
- Danilenko, K. V. & Putilov, A. A. (2005) Melatonin treatment of winter depression following total sleep deprivation: waking EEG and mood correlates. *Neuropsychopharmacology*, 30.
- Darlington, T. K., Wager-Smith, K., Ceriani, M. F., *et al* (1998) Closing the circadian loop: CLOCK induced transcription of its own inhibitors per and tim. *Science*, 280, 1599-1603.
- Desan, P. H., Oren, D. A., Malison, R., *et al* (2000) Genetic polymorphism at the CLOCK gene locus and major depression. *Am J Med Genet*, 96, 418-421.
- Domschke, K., Kuhlenbaumer, G., Schirmacher, A., *et al* (2003) Human nuclear transcription factor gene CREM: Genomic organization, mutation screening, and association analysis in panic disorder. *Am J Med Genet*, 117B, 70-78.
- Drennan, M. D., J., S., Kripke, D. F., *et al* (1992) Morningness/eveningness is heritable. *Soc Neurosci*, 8, 196.
- Duncan, W. C., Jr. (1996) Circadian rhythms and the pharmacology of affective illness. *Pharmacol Ther*, 71, 253-312.
- Duncan, W. C., Jr., Gillin, J. C., Post, R. M., *et al* (1980) Relationship between EEG sleep patterns and clinical improvement in depressed patients treated with sleep deprivation. *Biological Psychiatry*, 15, 879-889.
- Dunlap, J. C. (1999) Molecular bases for circadian clocks. *Cell*, 96, 271-290.
- Ebert, D., Kaschka, W., Stegbauer, P., *et al* (1993) Prolactin response to sulpiride before and after sleep deprivation in depression. *Biological Psychiatry*, 33, 666-669.
- Ebisawa, T. (2007) Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: human sleep disorders and clock genes. *J Pharmacol Sci*, 103, 150-154.
- Escobar-Cordoba, F. & Eslava-Schmalbach, J. (2005) Validacion colombiana del indice de calidad de sueno de Pittsburgh. *Rev Neurol*, 40, 150-155.

- Ford, D. E. & Cooper-Patrick, L. (2001) Sleep disturbances and mood disorders: an epidemiologic perspective. *Depression and Anxiety*, 14, 3-6.
- Gastpar, M. & Gilsdorf, U. (1990) The Hamilton Depression Rating Scale in a WHO collaborative program. In *The Hamilton Scales* (eds P. Bech, A. Coppen & Springer-Verlag).
- Gau, S. S.-F., Shang, C.-Y., Merikangas, K. R., *et al* (2007) Association between morningness-eveningness and behavioral/emotional problems among adolescents. *J Biol Rhythms*, 22, 268.
- Gekakis, N., Staknis, D., Nguyen, H. B., *et al* (1998) Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. *Science*, 280, 1564-1569.
- Gillin, J. C. & Borbely, A. A. (1985) Sleep: a neurobiological window on affective disorders. *Trends in Neuroscience*, 8, 537-542.
- Goldberg, D. (2006) The aetiology of depression. *Psychol Med*, 1-7.
- Gomez-Abellan, P., Hernandez-Morante, J. J., Lujan, J. A., *et al* (2008) Clock genes are implicated in the human metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)*, 31, 121-128.
- Gottlieb, D. J., O'Connor, G. T. & Wilk, J. B. (2007) Genome-wide association of sleep and circadian phenotypes. *BMC Med Genet*, 8, S9.
- Grandin, L. D., Alloy, L. B. & Abramson, L. Y. (2006) The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: review and evaluation. *Clin Psychol Rev*, 26, 679-694.
- Halbreich, U. & Endicott, J. (1985) Relationship of dysphoric premenstrual changes to depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 71, 331-338.
- Hamilton, M. (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 56-62.
- (1967) Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal of Social & Clinical Psychology*, 6, 278-296.
- Hampff, G., Ripperger, J. A., Houben, T., *et al* (2008) Regulation of monoamine oxidase A by circadian-clock components implies clock influence on mood. *Curr Biol*, 18, 678-683.
- Hedlund, J. L. & Vieweg, B. W. (1979) The Hamilton rating scale for depression: a comprehensive review. *J Operat Psychiatry*, 10.
- Hofman, M. A. & Swaab, D. F. (2006) Living by the clock: the circadian pacemaker in older people. *Ageing Res Rev*, 5, 33-51.
- Holsboer, F. (2001) Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord*, 62, 77-91.
- Horne, J. A. & Ostberg, O. (1976) A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International Journal of Chronobiology*, 4, 97-110.
- Ibata, Y., Okamura, H., Tanaka, M., *et al* (1999) Functional morphology of the suprachiasmatic nucleus. *Front Neuroendocrinol*, 20, 241-268.
- Ikeda, M. & Nomura, M. (1997) cDNA cloning and tissue-specific expression of a novel basic helix-loop-helix protein (BMAL1) and identification of alternatively spliced variants with alternative initiation site usage. *Biochemical & biophysical research communications*, 233, 258-264.

- Imbesi, M., Arslan, A. D., Yildiz, S., *et al* (2008) The melatonin receptor MT1 is required for the differential regulatory actions of melatonin on neural 'clock' gene expression in striatal neurons in vitro. *J Pineal Res*, Epub ahead of print.
- Jarrett, D. B., Coble, P. A. & Kupfer, D. J. (1983) Reduced cortisol latency in depressive illness. *Arch Gen Psychiatry*, 40, 506-511.
- Jin, X., Shearman, L. P., Weaver, D. R., *et al* (1999) A molecular mechanism regulating rhythmic output from the suprachiasmatic circadian clock. *Cell*, 96, 57-68.
- Johansson, C., Willeit, M., Smedh, C., *et al* (2003) Circadian clock-related polymorphisms in seasonal affective disorder and their relevance to diurnal preference. *Neuropsychopharmacology*, 28, 734-739.
- Johns, M. W. (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, 14, 540-545.
- Kasper, S., Sack, D. A., Wehr, T. A., *et al* (1988) Nocturnal TSH and prolactin secretion during sleep deprivation and prediction of antidepressant response in patients with major depression. *Biological Psychiatry*, 24, 631-641.
- Katzenberg, D., Young, T., Finn, L., *et al* (1998) A CLOCK polymorphism associated with human diurnal preference. *Sleep*, 21, 569-576.
- Kendler, K. S., Gatz, M., Gardner, C. O., *et al* (2006) A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am J Psychiatry*, 163, 109-114.
- Khaldy, H., Leon, J., Escames, G., *et al* (2002) Circadian rhythms of dopamine and dihydroxyphenyl acetic acid in the mouse striatum: effects of pinealectomy and of melatonin treatment. *Neuroendocrinology*, 75, 201-208.
- Khandelwal, S. (2001) *Conquering Depression*: World Health Organization. Regional Office for South-East Asia.
- Kimura, M. & Winkelmann, J. (2007) Genetics of sleep and sleep disorders. *Cell Mol Life Sci*, 64, 1216-1226.
- Klein, D. C., Moore, R. Y. & Reppert, S. M. (1991) *Suprachiasmatic Nucleus- The Mind's Clock*. New York: Oxford University Press.
- Kripke, D. F., Rex, K. M., Ancoli-Israel, S., *et al* (2008) Delayed sleep phase cases and controls. *Journal of Circadian Rhythms*, 6, 6.
- Kupfer, D. J., Ehlers, C. L., Frank, E., *et al* (1991) EEG sleep profiles and recurrent depression. *Biol Psychiatry*, 30, 641-655.
- Lader, M. (2007) Limitations of current medical treatments for depression: disturbed circadian rhythms as a possible therapeutic target. *European Neuropsychopharmacology*, 17, 743-755.
- Lahiri, D. K. & Nurnberger, J. I. J. (1991) A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acid Research*, 19, 5444.
- Lambert, G. W., Reid, C., Kaye, D. M., *et al* (2002) Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. *Lancet*, 360, 1840-1842.
- Lattuada, E., Cavallaro, R., Benedetti, F., *et al* (2004) Genetic dissection of drug effects in clinical practice: CLOCK gene and clozapine-induced diurnal sleepiness. *Neurosci Lett*, 367, 152-155.
- Le Strat, Y., Ramoz, N. & Gorwood, P. (2008) Affective disorders and the biological rhythms. *Ann Pharm Fr*, 66, 169-174.

Lehnkering, H. & Siegmund, R. (2007) Influence of chronotype, season, and sex of subject on sleep behavior of young adults. *Chronobiol Int*, 24, 875-888.

Lerer, B., Gelfin, Y., Gorfine, M., *et al* (1999) 5-HT<sub>1A</sub> receptor function in normal subjects on clinical doses of fluoxetine: Blunted temperature and hormone responses to ipsapirone challenge. *Neuropsychopharmacology*, 20, 628-639.

Lichstein, K. L., Wilson, N. M. & Noe, S. L. (1994) Daytime sleepiness in insomnia: behavioral, biological indices. *Sleep*, 17, 693-702.

Linkowski, P., Mendlewicz, J., Leclercq, R., *et al* (1985) The 24-hour profile of adrenocorticotropin and cortisol in major depressive illness. *J Clin Endocrinol Metab*, 61, 429-438.

Lowrey, P. L. & Takahashi, J. S. (2000) Genetics of the mammalian circadian system: Photic entrainment, circadian pacemaker mechanisms, and posttranslational regulation. *Annu Rev Genet*, 34, 533-562.

Mansour, H. A., Wood, J., Chowdari, K. V., *et al* (2005) Circadian phase variation in bipolar I disorder. *Chronobiol Int*, 22, 571-584.

Matchock, R. L. & Toby Mordkoff, J. (2008) Chronotype and time-of-day influences on the alerting, orienting, and executive components of attention. *Exp Brain Res*, Epub ahead of print.

McClung, C. A. (2007) Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther*, 114, 222-232.

McEnany, G. & Lee, K. A. (2000) Owls, larks and the significance of morningness/eveningness rhythm propensity in psychiatric-mental health nursing. *Issues Ment Health Nurs*, 21, 203-216.

Meijer, J. H. & Rietveld, W. J. (1989) Neurophysiology of the suprachiasmatic circadian pacemaker in rodents. *Physiological Reviews*, 69, 671-707.

Mellman, T. A. (2006) Sleep and anxiety disorders. *Psychiatric Clinics of North America*, 29, 1047-1058.

Mendelson (1987) *Human sleep: Research and clinical care*.

Mendlewicz, J., Linkowski, P., Kerkhofs, M., *et al* (1985) Diurnal hypersecretion of growth hormone in depression. *J Clin Endocrinol Metab*, 60, 505-512.

Mendoza, J., Clesse, D., Pevet, P., *et al* (2008) Serotonergic potentiation of dark pulse-induced phase-shifting effects at midday in hamsters. *J Neurochem*, 106, 1404-1414.

Millman, R. P., Adults, W. G. o. S. i. A. Y. & Adolescence, A. C. o. (2005) Excessive sleepiness in adolescents and young adults: causes, consequences, and treatment strategies. *Pediatrics*, 115, 1774-1786.

Mishima, K., Tozawa, T., Satoh, K., *et al* (2005) The 3111T/C polymorphism of hClock is associated with evening preference and delayed sleep timing in a Japanese population sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 133, 110-115.

Mojtabai, R. (2001) Impairment in major depression: Implications for diagnosis. *Compr Psychiatry*, 42, 206-212.

Mongrain, V., Carrier, J. & Dumont, M. (2006a) Circadian and homeostatic sleep regulation in morningness-eveningness. *J Sleep Res*, 15, 162-166.

---- (2006b) Difference in sleep regulation between morning and evening circadian types as indexed by antero-posterior analyses of the sleep EEG. *European Journal of Neuroscience*, 23, 497-504.

- Moore, R. Y. & Silver, R. (1998) Suprachiasmatic nucleus organization. *Chronobiol Int*, 15, 475-487.
- Natale, V. & Adan, A. (1999) Season of birth modulates morningness-eveningness preference in humans. *Neuroscience Letters*, 274, 139-141.
- Natale, V., Adan, A. & Scapellato, P. (2005) Are seasonality of mood and eveningness closely associated? *Psychiatry Res*, 136, 51-60.
- Nebel, L. E., Howell, R. H., Krantz, D. S., *et al* (1996) The circadian variation of cardiovascular stress levels and reactivity: relationship to individual differences in morningness/eveningness. *Psychophysiology*, 33, 273-281.
- Nenclares-Portocarrero, A. & Jimenez-Genchi, A. (2005) Estudio de validacion de la traduccion al espanol de la escala atenas de insomnio. *Salud Mental*, 28, 34-39.
- Ohno, K. & Sakurai, T. (2008) Orexin neuronal circuitry: role in the regulation of sleep and wakefulness. *Front Neuroendocrinol*, 29, 70-87.
- Olgiasi, P., Serretti, A., Rossini, D., *et al* (2007) Comparison between controlled trials in depression and naturalistic study data. *Clinical Neuropsychiatry*, 4, 83-90.
- Ong, J., Huang, J., Kuo, T., *et al* (2007) Characteristics of insomniacs with self-reported morning and evening chronotypes. *J Clin Sleep Med*, 3, 289-294.
- Paine, S. J., Gander, P. H. & Travier, N. (2006) The epidemiology of morningness/eveningness: influence of age, gender, ethnicity, and socioeconomic factors in adults (30-49 years). *J Biol Rhythms*, 21, 68.
- Panda, S., Hogenesch, J. B. & Kay, S. A. (2002) Circadian rhythms from flies to human. *Nature*, 417, 329-335.
- Papadimitriou, G. N., Dikeos, D. G. & Soldatos, C. R. (2003) Sleep disturbance in unipolar and bipolar depression: relationship to psychiatric family history. *Neuropsychobiology*, 48, 131-135.
- Park, Y. M., Matsumoto, K., Seo, Y. J., *et al* (1997) Scores on morningness-eveningness and sleep habits of korean students, japanese students, and japanese workers. *Percept Mot Skills*, 85, 143-154.
- Parker, K. J., Schatzberg, A. F. & Lyons, D. M. (2003) Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav*, 43, 60-66.
- Perret, M. & Aujard, F. (2006) Vieillesse et rythmes biologiques chez les primates. *Medicine Sciences*, 22, 279-283.
- Pickard, G. E., Weber, E. T., Scott, P. A., *et al* (1996) 5HT1B receptor agonists inhibit light-induced phase shifts of behavioral circadian rhythms and expression of the immediate-early gene c-fos in the suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci*, 16, 8208-8220.
- Potts, M. K., Daniels, M. & Burnam, A. (1990) A structured interview version of the Hamilton Depression Rating Scale: evidence of reliability and versatility of administration. *J Psychiatr Res*, 24, 335-350.
- Pozdeyev, N., Tosini, G., Li, L., *et al* (2008) Dopamine modulates diurnal and circadian rhythms of protein phosphorylation in photoreceptor cells of mouse retina. *Eur J Neurosci*, 27, 2691-2700.
- Randler, C. (2007) Gender differences in morningness-eveningness assessed by self-reported questionnaires: A meta-analysis. *Personality and Individual Differences*, 43, 1667-1675.

Rangel-Villalobos, H., Rivas, F., Sandoval, L., *et al* (2000) Genetic variation among four Mexican populations (Huichol, Purepecha, Tarahumara, and Mestizo) revealed by two VNTRs and four STRs. *Hum Biol*, 72, 983-995.

Rechtschaffen, A. & Kales, A. (1968) *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subject*. Washington DC: US Government Printing Office, National Institute of Health Publication.

Rehm, L. P. & O'Hara, M. W. (1985) Item characteristics of the Hamilton Rating Scale for Depression. *J Psychiatr Res*, 19, 31-41.

Reynolds, W. M. & Kobak, K. A. (1995) Reliability and validity of the Hamilton Depression Inventory: a paper-and-pencil version of the Hamilton Rating Scale Clinical Interview. *Psychological Assessment*, 7, 472-483.

Ripperger, J. A., Shearman, L. P., Reppert, S. M., *et al* (2000) CLOCK, an essential pacemaker component, controls expression of the circadian transcription factor DBP. *Genes Dev*, 14, 679-689.

Robilliard, D. L., Archer, S. N., Arendt, J., *et al* (2002) The 3111 Clock gene polymorphism is not associated with sleep and circadian rhythmicity in phenotypically characterized human subjects. *J Sleep Res*, 11, 305-312.

Roenneberg, T., Kuehne, T., Juda, M., *et al* (2007) Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev*, 11, 429-438.

Rosato, E., Tauber, E. & Kyriacou, C. P. (2006) Molecular genetics of the fruit-fly circadian clock. *Eur J Hum Genet*, 14, 729-738.

Roth, T., Jaeger, S., Jin, R., *et al* (2006) Sleep Problems, Comorbid Mental Disorders, and Role Functioning in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Biol Psychiatry*.

Sack, R. L., Auckley, D., Auger, R. R., *et al* (2007a) Circadian rhythm sleep disorders: Part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. *Sleep*, 30, 1460-1483.

---- (2007b) Circadian rhythm sleep disorders: Part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. *Sleep*, 30, 1484-1501.

Sartorius, N. (2001) The economic and social burden of depression. *J Clin Psychiatry*, 62 Suppl 15, 8-11.

Schwartz, P. J., Rosenthal, N. E., Turner, E. H., *et al* (1997) Seasonal variation in core temperature regulation during sleep in patients with winter seasonal affective disorder. *Biol Psychiatry*, 42, 122-131.

Sekine, M., Chandola, T., Martikainen, P., *et al* (2006) Explaining social inequalities in health by sleep: the Japanese civil servants study. *J Public Health (Oxf)*, 28, 63-70.

Serretti, A., Benedetti, F., Mandelli, L., *et al* (2003) Genetic dissection of psychopathological symptoms: Insomnia in mood disorders and CLOCK gene polymorphism. *Am J Med Genet*, 121B, 39-43.

Serretti, A., Cusin, C., Benedetti, F., *et al* (2005) Insomnia improvement during antidepressant treatment and CLOCK gene polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 137, 36-39.

Shearman, L. P., Zylka, M. J., Weaver, D. R., *et al* (1997) Two period homologs: circadian expression and photic regulation in the suprachiasmatic nuclei. *Neuron*, 19, 1261-1269.

- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., *et al* (1998) The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.
- Siepkka, S. M., Yoo, S. H., Park, J., *et al* (2007) Genetics and neurobiology of circadian clocks in mammals. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 72, 251-259.
- Soldatos, C. R., Dikeos, D. & Paparrigopoulos, T. (2000) Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *Journal of Psychosomatic Research*, 48, 555-560.
- Souetre, E., Rosenthal, N. E. & Ortonne, J. P. (1988) Affective disorders, light and melatonin. *Photodermatol*, 5, 107-109.
- Souetre, E., Salvati, E., Belugou, J. L., *et al* (1989) Circadian rhythms in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. *Psychiatry Res*, 28, 263-278.
- Souetre, E., Salvati, E., Wehr, T. A., *et al* (1988) Twenty-four-hour profiles of body temperature and plasma TSH in bipolar patients during depression and during remission and in normal control subjects. *Am J Psychiatry*, 145, 1133-1137.
- Srinivasan, V., Smits, M., Spence, W., *et al* (2006) Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry*, 7, 138-151.
- StatSoft, I. (1995) STATISTICA per Windows. StatSoft Italia srl.
- Stein, M., Kroft, C. & Walker, J. (1993) Sleep impairment in patients with social phobia. *Psychiatry Res*, 49, 251-256.
- Stein, M. B., Belik, S. L., Jacobi, F., *et al* (2008) Impairment associated with sleep problems in the community: relationship to physical and mental health comorbidity. *Psychosom Med*, 70, 913-919.
- Storosum, J. G., van Zwieten, B. J., Vermeulen, H. D., *et al* (2001) Relapse and recurrence prevention in major depression: a critical review of placebo-controlled efficacy studies with special emphasis on methodological issues. *Eur Psychiatry*, 16, 327-335.
- Szuba, M. P., Guze, B. H. & Baxter, L. R., Jr. (1997) Electroconvulsive therapy increases circadian amplitude and lowers core body temperature in depressed subjects. *Biol Psychiatry*, 42, 1130-1137.
- Tafti, M. & Franken, P. (2007) Molecular analysis of sleep. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 72, 573-578.
- Taheri, S. & Mignot, E. (2002) The genetics of sleep disorders. *Lancet Neurol*, 1, 242-250.
- Tankova, I., Adan, A. A. & Buela-Casal, G. (1994) Circadian typology and individual differences: A review. *Personality and Individual Differences*, 16, 671-684.
- Taub, J. M., Hawkins, D. R. & Van de Castle, R. L. (1978) Electrographic analysis of the sleep cycle in young depressed patients. *Biological Psychology*, 7, 203-214.
- Terman, J. S., Terman, M., Lo, E. S., *et al* (2001) Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression. *Arch Gen Psychiatry*, 58, 69-75.
- Thase, M. E., Kupfer, D. J. & Ulrich, R. F. (1986) Electroencephalographic sleep in psychotic depression: a valid subtype? *Archives of General Psychiatry*, 43, 886-893.
- Tsuno, N., Jaussent, I., Dauvilliers, Y., *et al* (2007) Determinants of excessive daytime sleepiness in a French community-dwelling elderly population. *J Sleep Res*, 16, 364-371.

- Turek, F. W. (2007) From circadian rhythms to clock genes in depression. *Int Clin Psychopharmacol*, 22, S1-8.
- Turek, F. W. & Kolker, D. E. (2001) The discovery of circadian clock genes and the use of similar strategies to discover unknown genes underlying complex behaviors and brain disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*, 11, 475-482.
- Ueda, H. R. (2007) Systems biology of mammalian circadian clocks. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 72, 365-380.
- Ueyama, T., Krout, K. E., Nguyen, X. V., *et al* (1999) Suprachiasmatic nucleus: a central autonomic clock. *Nat Neurosci*, 2, 1051-1053.
- Ursin, R. (2002) Serotonin and sleep. *Sleep Med Rev*, 6, 55-69.
- Van Cauter, E. & Turek, F. W. (1986) Depression: a disorder of timekeeping? *Perspect Biol Med*, 29, 510-519.
- Vitiello, M. V., Larsen, L. H. & Moe, K. E. (2004) Age-related sleep change: Gender and estrogen effects on the subjective-objective sleep quality relationship of healthy, noncomplaining older men and women. *J Psychosom Res*, 56, 503-510.
- von Knorring, L., Akerblad, A. C., Bengtsson, F., *et al* (2006) Cost of depression: effect of adherence and treatment response. *Eur Psychiatry*, 21, 349-354.
- von Schantz, M. & Archer, S. N. (2003) Clocks, genes and sleep. *J R Soc Med*, 96, 486-489.
- Wehr, T. A., Sack, D., Rosenthal, N., *et al* (1983) Circadian rhythm disturbances in manic-depressive illness. *Federation proceedings*, 42, 2809-2814.
- Wehr, T. A. & Wirz-Justice, A. (1982) Circadian rhythm mechanisms in affective illness and in antidepressant drug action. *Pharmacopsychiatry*, 15, 31-39.
- Welsh, D. K., Logothetis, D. E., Meister, M., *et al* (1995) Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron*, 14, 697-706.
- Wever, R. A. (1980) Phase shifts of human circadian rhythms due to shifts of artificial Zeitgebers [The 25-hour man. Results of a study on circadian rhythms in man]. *Chronobiologia*, 7, 303-327.
- Whale, R., Quested, D. J., Laver, D., *et al* (2000) Serotonin transporter (5-HTT) promoter genotype may influence the prolactin response to clomipramine. *Psychopharmacology (Berl)*, 150, 120-122.
- Whitmore, D., Foulkes, N. S. & Sassone-Corsi, P. (2000) Light acts directly on organs and cells in culture to set the vertebrate circadian clock. *Nature*, 404, 87-91.
- Willis, T. A., O'Connor, D. B. & Smith, L. (2005) The influence of morningness-eveningness on anxiety and cardiovascular responses to stress. *Physiology & Behavior*, 85, 125-133.
- Wirz-Justice, A., Benedetti, F., Berger, M., *et al* (2005) Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders. *Psychol Med*, 35, 939-944.
- Wirz-Justice, A., Puhlinger, W. & Hole, G. (1976) Sleep deprivation and clomipramine in endogenous depression. *Lancet*, 2, 912.
- Wirz-Justice, A. & Van den Hoofdakker, R. H. (1999) Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol Psychiatry*, 46, 445-453.
- Young, M. W., Wager-Smith, K., Vosshall, L., *et al* (1996) Molecular anatomy of a light-sensitive circadian pacemaker in *Drosophila*. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*.

Yujnovsky, I., Hirayama, J., Doi, M., *et al* (2006) Signaling mediated by the dopamine D2 receptor potentiates circadian regulation by CLOCK:BMAL1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 6386-6391.

Zylka, M. J., Shearman, L. P., Levine, J. D., *et al* (1998) Molecular analysis of mammalian timeless. *Neuron*, 21, 1115-1122.

Zylka, M. J., Shearman, L. P., Weaver, D. R., *et al* (1998) Three period homologs in mammals: differential light responses in the suprachiasmatic circadian clock and oscillating transcripts outside of brain. *Neuron*, 20, 1103-1110.

## ANEXOS

### *I. Consentimiento informado.*

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Título de la investigación:**  
**Variables genéticas asociadas con alteraciones en la arquitectura y la  
Calidad del sueño  
en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor**

#### **CARTA DE CONSENTIMIENTO PARA EL PACIENTE.**

He tenido junto con el Investigador responsable una entrevista clínica en donde se me informó de la investigación, su justificación, los objetivos y los procedimientos. Estos me han sido explicados según la siguiente descripción:

**Justificación:** Existen diferentes síntomas asociados con la depresión, particularmente respecto al sueño y las variaciones del estado de ánimo durante el día. La forma en que se presenta la enfermedad es importante pues determina en gran parte el curso de los síntomas así como el tratamiento que el psiquiatra me va a prescribir. Hoy se cree que la genética podría influir en la forma en que se presentan las variaciones del ánimo a lo largo del día y también en las alteraciones que se producen en el sueño cuando las personas padecemos de depresión.

**Objetivos:** La investigación en la que participaré buscará establecer si existe una asociación entre la calidad del sueño y diferentes variantes (formas) en mis genes. Además los investigadores también evaluarán otras características clínicas como fluctuaciones del ánimo durante el día, ellos buscarán si ellas se asocian también con variantes genéticas.

**Procedimiento:** Se me va a incluir como parte de un grupo de Mexicanos que acuden a consulta u hospitalización al Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente y que han sido diagnosticados con Trastorno Depresivo Mayor. Mi participación consistirá en que me serán extraídos aproximadamente 10 ml de sangre, por medio de un piquete en mi antebrazo para hacer análisis genéticos. En la valoración inicial, se me preguntará sobre las características de mi depresión y sobre la severidad de mi estado emocional además llenaré cuestionarios sobre la **presencia de somnolencia durante el día, sobre insomnio**, calidad del sueño y cronotipos. Seré citado para que se me realice un registro polisomnográfico para evaluar objetivamente como es la calidad y la forma de mi ciclo de sueño. **Habrà una segunda valoración aproximadamente 12 semanas después para verificar la evolución de mis síntomas, en esta cita también llenaré los cuestionarios antes mencionados.** Tras este procedimiento concluirá mi participación en el estudio y podré continuar mi atención médica especializada según los estándares de atención del Instituto.

Entiendo que el riesgo que tengo al ser tomadas mi muestra de sangre, es el de un leve dolor agudo y pasajero por el piquete y en algunos casos como secuela un pequeño moretón que sana en cuestión de días. Se me ha asegurado además que los utensilios empleados para la toma de la sangre son nuevos, estériles y serán descartados de forma apropiada para que no representen peligro sanitario alguno. Durante el registro del polisomnograma no tendré ningún riesgo ya que el procedimiento consiste en que me pondrán unos electrodos en mi cuero cabelludo para registrar mi actividad cerebral.

Mi participación en el estudio es voluntaria y en el caso de que yo no desee participar en ella, entiendo que esto de ninguna manera afectará negativamente la calidad de la atención médica que voy a recibir. De esta forma y como se mencionó anteriormente, mi participación es importante ya que podrá contribuir al conocimiento científico que los médicos tendrán acerca del trastorno que se investiga.

He hablado directamente con el investigador clínico responsable y este ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Además entiendo que en cualquier momento puedo consultarlo para aclarar dudas que me pudieran surgir durante el transcurso del estudio.

Entiendo que es mi derecho el tomar la decisión de suspender en cualquier momento mi participación en el estudio, sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico. Además la sangre que doné para los análisis genéticos será destruida en el caso en que yo decida retirar mi consentimiento informado para participar en el estudio.

**CONFIDENCIALIDAD:**

Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o en sus resultados. Además, para salvaguardar mi anonimato, a mis datos y muestras se les asignará un código numérico común de tal suerte que sólo el investigador responsable tendrá acceso al identificador correspondiente

La Información que le brinde al Investigador en ningún momento será comunicada a mis padres o familiares responsables, ni a ninguna otra persona ajena a este estudio sin mi autorización.

**Contacto.**

Si tengo alguna pregunta, puedo contactar a los investigadores responsables de este estudio, Dr. César Enrique Gaspar Barba, Dra. Xóchitl Duque Alarcón, al teléfono 56552811 extensiones 332, 333, o bien directamente en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, **Edificio de Neurociencias, Laboratorio de Genética.**

\_\_\_\_\_  
Firma del Paciente.

\_\_\_\_\_  
Fecha.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Paciente.

\_\_\_\_\_  
Firma del investigador.

\_\_\_\_\_  
Fecha.

\_\_\_\_\_  
Nombre del investigador.

\_\_\_\_\_  
Testigo 1.

\_\_\_\_\_  
Testigo 2.

-----  
Nombre del testigo 1.

-----  
Nombre del testigo 2.

## *II. Escala de Somnolencia de Epworth.*

1.- ¿Qué tan probable es que usted esté cabeceando o se quede dormido sentado y leyendo?

- 0 Ninguna probabilidad
- 1 Baja probabilidad
- 2 Moderada probabilidad
- 3 Alta probabilidad

2.- ¿Qué tan probable es que usted esté cabeceando o se quede dormido sentado viendo la TV?

- 0 Ninguna probabilidad
- 1 Baja probabilidad
- 2 Moderada probabilidad
- 3 Alta probabilidad

3.- ¿Qué tan probable es que usted esté cabeceando o se quede dormido sentado inactivo en un lugar público (por ejemplo una sala de espera, en el cine, etc.)?

- 0 Ninguna probabilidad
- 1 Baja probabilidad
- 2 Moderada probabilidad
- 3 Alta probabilidad

4.- ¿Qué tan probable es que usted esté cabeceando o se quede dormido como pasajero en un auto durante una hora y sin descanso?

- 0 Ninguna probabilidad
- 1 Baja probabilidad
- 2 Moderada probabilidad
- 3 Alta probabilidad

5.- ¿Qué tan probable es que usted esté cabeceando o se quede dormido acostado para descansar por la tarde cuando las circunstancias se lo permiten?

- 0 Ninguna probabilidad
- 1 Baja probabilidad
- 2 Moderada probabilidad
- 3 Alta probabilidad

6.- ¿Qué tan probable es que usted esté cabeceando o se quede dormido como pasajero sentado y hablando con alguien?

- 0 Ninguna probabilidad
- 1 Baja probabilidad
- 2 Moderada probabilidad
- 3 Alta probabilidad

7.- ¿Qué tan probable es que usted esté cabeceando o se quede dormido sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol?

- 0 Ninguna probabilidad
- 1 Baja probabilidad
- 2 Moderada probabilidad
- 3 Alta probabilidad

8.- ¿Qué tan probable es que usted esté cabeceando o se quede dormido en un auto parado por unos minutos en el tráfico?

- 0 Ninguna probabilidad
- 1 Baja probabilidad
- 2 Moderada probabilidad
- 3 Alta probabilidad

### *III. Escala Atenas de Insomnio.*

Fecha:

Nombre:

Edad:

Sexo:

#### **INSTRUCCIONES:**

Esta escala está diseñada para registrar su propia percepción de cualquier dificultad en el dormir que usted pudiera haber experimentado. Por favor marque (encerrando en un círculo el número correspondiente) la opción debajo de cada enunciado para indicar su estimación de cualquier dificultad, siempre que haya ocurrido durante la última semana.

**Inducción del dormir** (tiempo que le toma quedarse dormido una vez acostado).

0. Ningún problema.
1. Ligeramente retrasado.
2. Marcadamente retrasado.
3. Muy retrasado o no durmió en absoluto.

**Despertares durante la noche.**

0. Ningún problema.
1. Problema menor.
2. Problema considerable.
3. Problema serio o no durmió en absoluto.

**Despertar final más temprano de lo deseado.**

0. No más temprano.
1. Un poco más temprano.
2. Marcadamente más temprano.
3. Mucho más temprano o no durmió en lo absoluto.

**Duración total del dormir.**

0. Suficiente.
1. Ligeramente insuficiente.
2. Marcadamente insuficiente.
3. Muy insuficiente o no durmió en absoluto.

**Calidad general del dormir** (no importa cuánto tiempo durmió usted).

0. Satisfactoria.
1. Ligeramente insatisfactoria.
2. Marcadamente insatisfactoria.
3. Muy insatisfactoria o no durmió en absoluto.

**Sensación de bienestar durante el día.**

0. Normal.
1. Ligeramente disminuida.
2. Marcadamente disminuida.

3. Muy disminuida.

**Funcionamiento (físico y mental) durante el día.**

0. Normal.

1. Ligeramente disminuido.

2. Marcadamente disminuido.

3. Muy disminuido.

**Somnolencia durante el día.**

0. Ninguna.

1. Leve.

2. Considerable.

3. Intensa.

#### IV. Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh.

Nombre y apellidos:

Sexo:            Edad:

*Las siguientes preguntas hacen referencia a la manera en que ha dormido durante el último mes. Intente responder de la manera más exacta posible, lo ocurrido durante la mayor parte de los días y noches del último mes. Por favor conteste TODAS las preguntas.*

1. Durante el último mes, ¿cuál ha sido usualmente su hora de acostarse?

2. Durante el último mes, ¿cuánto tiempo ha tardado en dormirse en las noches?

APUNTE EL TIEMPO EN MINUTOS

3. Durante el último mes, ¿a qué hora se ha estado levantando por la mañana?

4. ¿Cuántas horas calcula que habrá dormido verdaderamente cada noche durante el último mes? (el tiempo puede ser diferente al que permanezca en la cama).

APUNTE LAS HORAS QUE CREE HABER DORMIDO:

*Para cada una de las siguientes preguntas, elija la respuesta que más se ajuste a su caso. Por favor, conteste todas las preguntas.*

5. Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido problemas para dormir a causa de:

a) NO PODER CONCILIAR EL SUEÑO EN LA PRIMERA MEDIA HORA:

( ) Ninguna vez en el último mes

( ) Menos de una vez a la semana

( ) Una o dos veces a la semana

( ) Tres o más veces a la semana

b) DESPERTARSE DURANTE LA NOCHE O MADRUGADA:

( ) Ninguna vez en el último mes

( ) Menos de una vez a la semana

( ) Una o dos veces a la semana

( ) Tres o más veces a la semana

c) TENER QUE LEVANTARSE PARA IR AL SANITARIO:

( ) Ninguna vez en el último mes

( ) Menos de una vez a la semana

( ) Una o dos veces a la semana

( ) Tres o más veces a la semana

d) NO PODER RESPIRAR BIEN:

( ) Ninguna vez en el último mes

( ) Menos de una vez a la semana

( ) Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

e) TOSER O RONCAR RUIDOSAMENTE:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

f) SENTIR FRÍO:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

g) SENTIR DEMASIADO CALOR:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

h) TENER PESADILLAS O “MALOS SUEÑOS”:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

i) SUFRIR DOLORES:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

j) OTRAS RAZONES (POR FAVOR DESCRÍBALAS A CONTINUACIÓN):

---

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

6. Durante el último mes, ¿cómo valoraría, en conjunto, la calidad de su dormir?

Bastante buena

Buena

Mala

Bastante mala

7. Durante el último mes, ¿cuántas veces habrá tomado medicinas (por su cuenta o recetadas por el médico) para dormir?

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

8. Durante el último mes, ¿cuántas veces ha sentido somnolencia mientras conducía, comía o desarrollaba alguna otra actividad?

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

9. Durante el último mes, ¿ha representado para usted mucho problema el “tener ánimos para realizar algunas de las actividades detallada en la pregunta anterior?”

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

## V. Cuestionario de Matutinidad-Vespertinidad de Horne-Östberg.

Fecha:

Nombre:

Edad:

Sexo: Femenino Masculino

### Instrucciones:

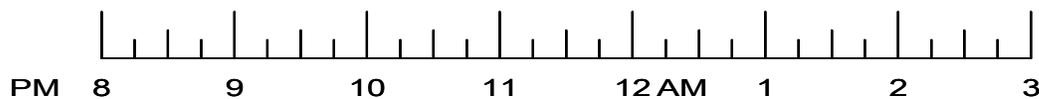
1. Por favor lea cada pregunta cuidadosamente antes de contestar.
2. Responda **TODAS** las preguntas.
3. Conteste en orden consecutivo.
4. Cada pregunta deberá ser contestada independientemente de las otras. **NO** se regrese a verificar sus respuestas.
5. Todas las preguntas tienen una selección de respuestas. Para cada pregunta coloque **una cruz a un lado** de la respuesta seleccionada. En el caso de las líneas, coloque una **X** en el punto apropiado a lo largo de la misma.
6. Por favor conteste cada pregunta de la forma mas honesta posible. Tanto sus respuestas como los resultados serán mantenidos en estricta confidencialidad.
7. Por favor siéntase libre de hacer cualquier comentario en el espacio provisto debajo de cada pregunta.

### Cuestionario

1. Considerando sólo su propio ritmo para “sentirse mejor”, ¿a qué hora se levantaría si fuera enteramente libre de planear su día?



2. Considerando sólo su propio ritmo para “sentirse mejor”, ¿a qué hora se acostaría si fuera enteramente libre de planear su noche?



3. Si existe una hora específica en la cual deba levantarse, ¿Qué tanto necesita un despertador?

- Nada
- Un poco
- Bastante
- Mucho

4. ¿Qué tan fácil encuentra levantarse en la mañana?

- Nada fácil
- No muy fácil
- Bastante fácil
- Muy fácil

5. ¿Qué tan alerta se siente durante la primera media hora después de haberse levantado en la mañana?

- Nada alerta
- Ligeramente alerta
- Bastante alerta
- Muy alerta

6. ¿Cómo es su apetito durante la primera media hora después de haberse levantado en la mañana?

- Muy poco
- Ligeramente poco
- Bastante bueno
- Muy bueno

7. Durante la primera media hora después de haberse levantado en la mañana, ¿qué tan cansado se siente?

- Muy cansado
- Ligeramente cansado
- Bastante refrescado
- Muy refrescado

8. Cuando NO tiene compromisos al día siguiente, ¿a qué hora se acuesta comparado con su hora habitual de hacerlo?

- Rara vez o nunca más tarde
- Menos de una hora más tarde
- 1-2 horas más tarde
- Más de dos horas más tarde

9. Un amigo le invita a hacer ejercicio por la mañana entre las 7:00 y 8:00 AM. Teniendo en cuenta solamente su propio ritmo para “sentirse mejor”, ¿Cómo cree que sería su rendimiento?

- De buena gana haría ejercicio a esa hora
- Sería razonable hacer ejercicio a esa hora
- Me sería difícil hacer ejercicio a esa hora
- Me sería muy difícil hacer ejercicio a esa hora

10. ¿A qué hora de la noche se siente cansado y con necesidad de dormir?



11. Suponga que desea estar en su mejor forma para realizar un examen que sabe será mentalmente exhaustivo y que durará dos horas. Usted puede elegir libremente el horario para hacerlo ¿Cuál de los siguientes horarios de evaluación escogería?

- 8:00-10:00am
- 11:00am-01:00pm
- 3:00-05:00pm
- 07:00-09:00pm

12. Si fuera a la cama a las 11:00 p.m., ¿Qué nivel de cansancio tendría?

- Nada cansado
- Un poco cansado
- Bastante cansado
- Muy cansado

13. Por alguna razón se acostó muchas horas después de lo habitual, pero no tiene necesidad de levantarse a ninguna hora particular la mañana siguiente. ¿Cuál de los siguientes eventos sería más propenso a experimentar?

- Me levantaría a la hora habitual y no me dormiría
- Me levantaría a la hora habitual y dormiría a partir de entonces
- Me levantaría a la hora habitual pero me dormiría otra vez
- No me levantaría hasta después de la hora habitual

14. Una día tiene que permanecer despierto entre las 4:00 y 6:00 a.m. con el objetivo de cumplir algún tipo de guardia y al otro día no tiene compromisos ¿Cuál de las siguientes opciones escogería usted?

- No ir a dormir hasta que la guardia haya terminado
- Tomar una siesta antes y dormir después
- Dormir bien antes y tomar una siesta después
- Dormir todo lo necesario antes de la guardia

15. Tiene que hacer dos horas de ejercicio físico intenso. Usted es totalmente libre de planear su día y considerar sólo su ritmo para “sentirse mejor”, ¿Cuál de los siguientes horarios escogería?

- 8:00-10:00 a.m.
- 11:00-01:00 a.m.
- 03:00-05:00 p.m.
- 07:00-09:00 p.m.

16. Un amigo le invita a hacer ejercicio entre las 10:00 y 11:00 PM. Usted es totalmente libre de planear su día y considerar solamente su propio ritmo para “sentirse mejor”, ¿Cómo cree que sería su rendimiento?

- De buena gana haría ejercicio a esa hora
- Sería razonable hacer ejercicio a esa hora
- Me sería difícil hacer ejercicio a esa hora
- Me sería muy difícil hacer ejercicio a esa hora

17. Suponga que puede elegir su propio horario de trabajo. Asumiendo que trabajará CINCO horas por día (incluyendo descansos) y que su trabajo fuera interesante y pagado de acuerdo a sus resultados. ¿Cuáles CINCO HORAS CONSECUTIVAS elegiría? (*Llene los cinco casilleros seguidos*)

12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Medianoche					Mediodía										Medianoche									

18. ¿A qué **hora del día habitualmente usted se siente mejor** (mas fresco, mas activo, mas despierto)? (*Llene solamente UN casillero*)

12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Medianoche					Mediodía										Medianoche									

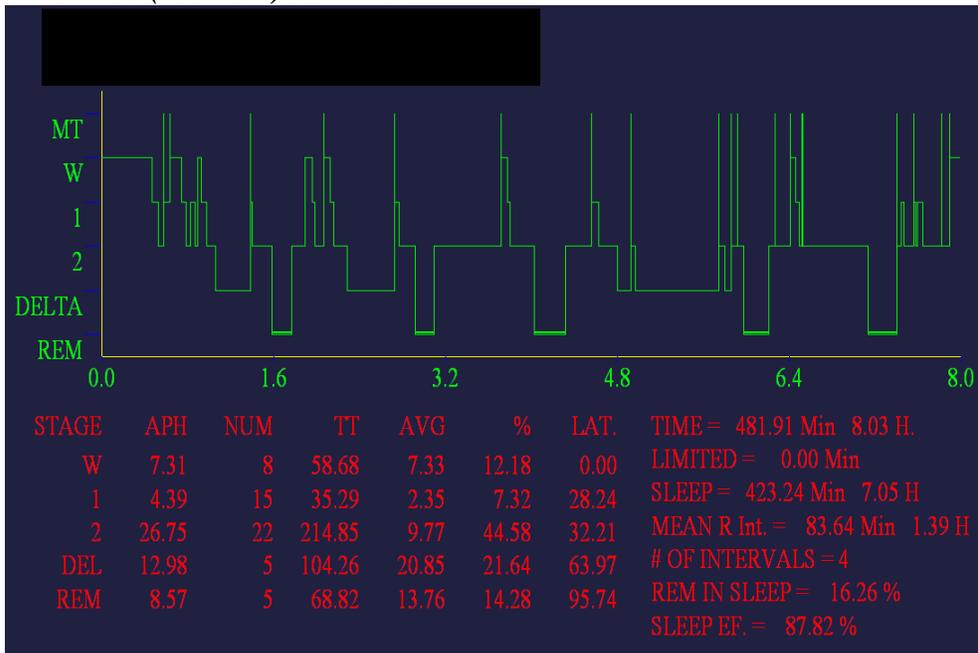
19. Si tuviera que definirse como del tipo “matutino” o “nocturno”. ¿Cuál de los siguientes escogería?

- Definitivamente del tipo matutino
- Mas del tipo matutino que del nocturno
- Mas del tipo nocturno que del matutino
- Definitivamente del tipo nocturno

**Gracias por su Participación**

## VI. Hipnogramas.

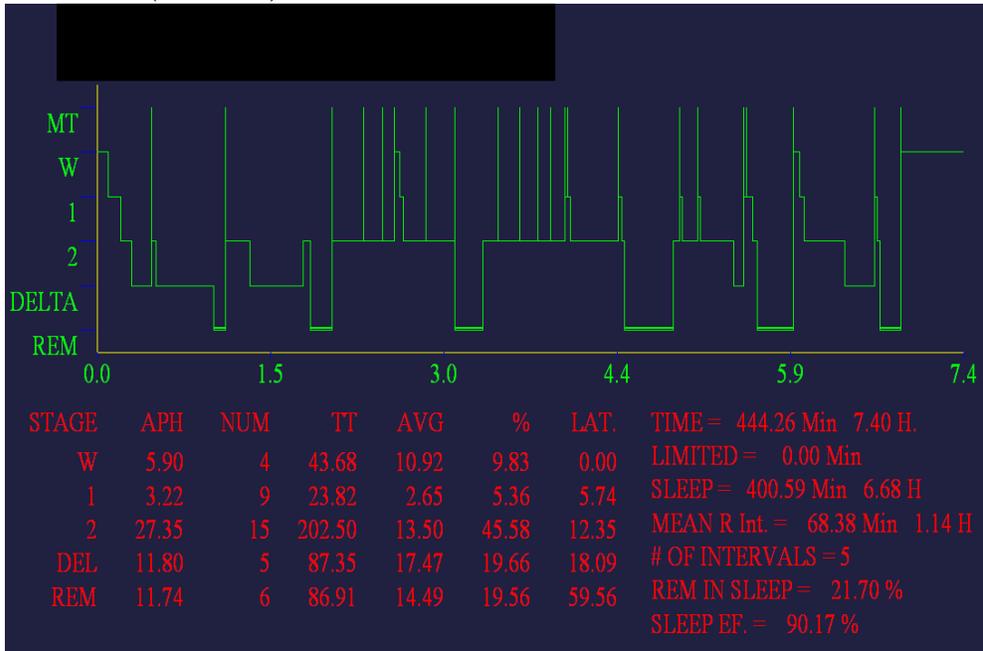
### Paciente 1 (clock-14). Noche 1.



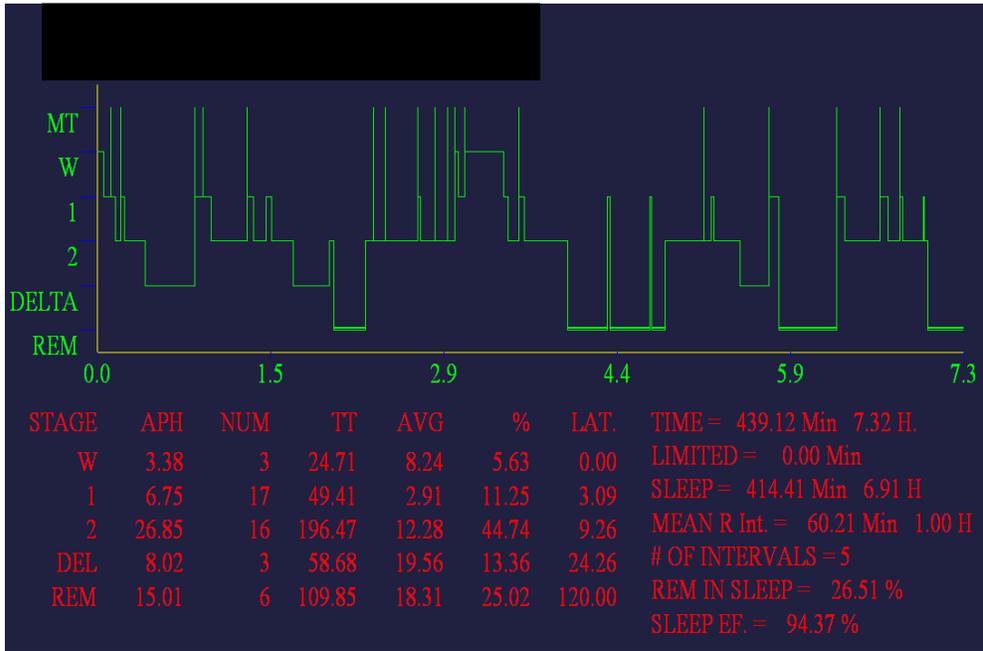
### Noche 2.



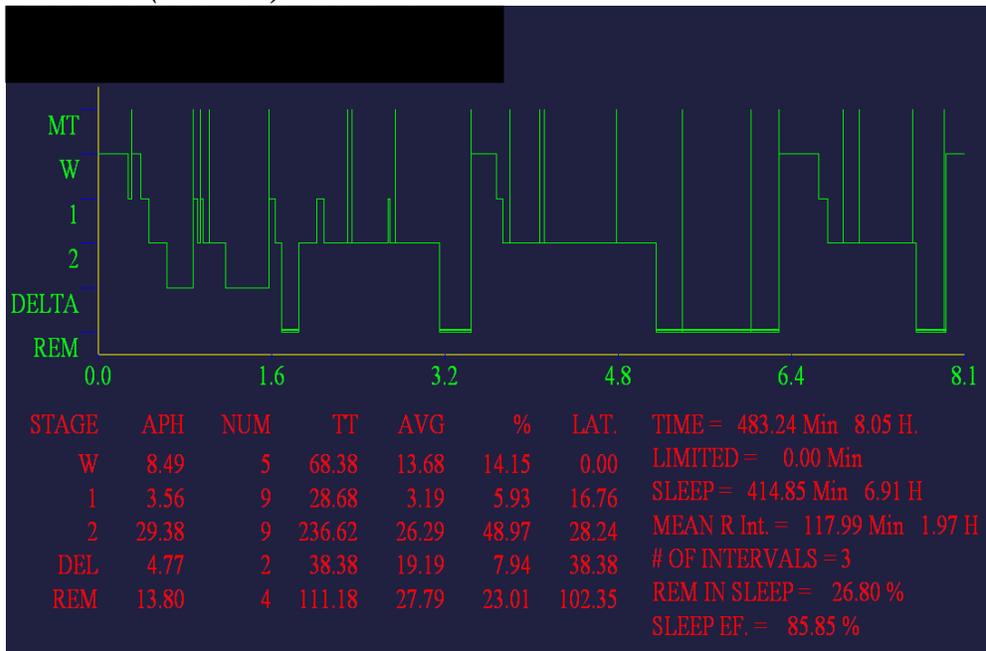
**Paciente 2 (clock-17). Noche 1.**



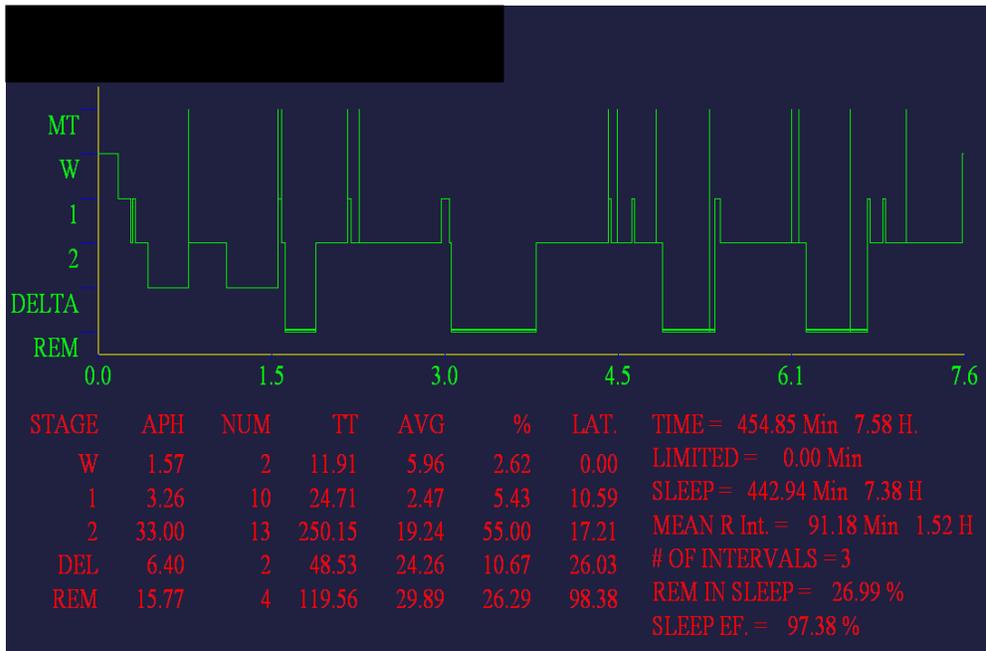
**Noche 2.**



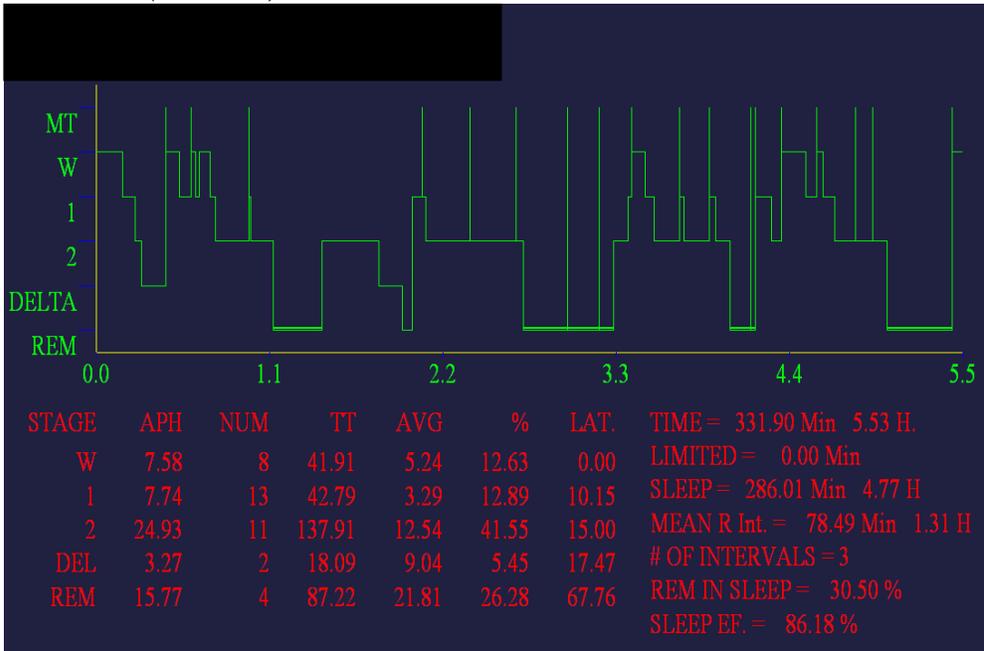
**Paciente 3 (clock-31). Noche 1.**



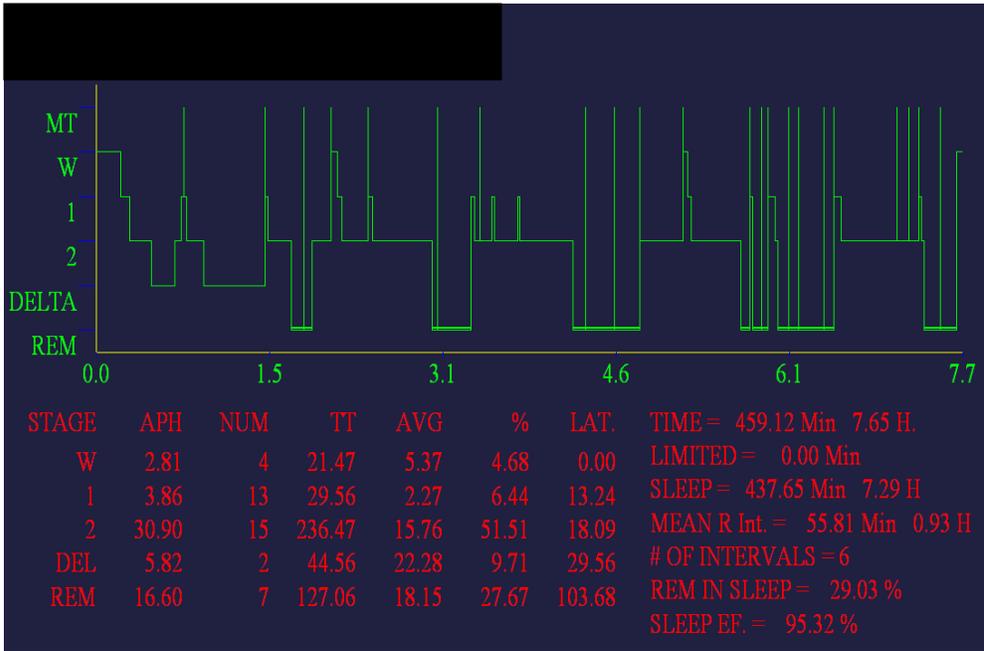
**Noche 2.**



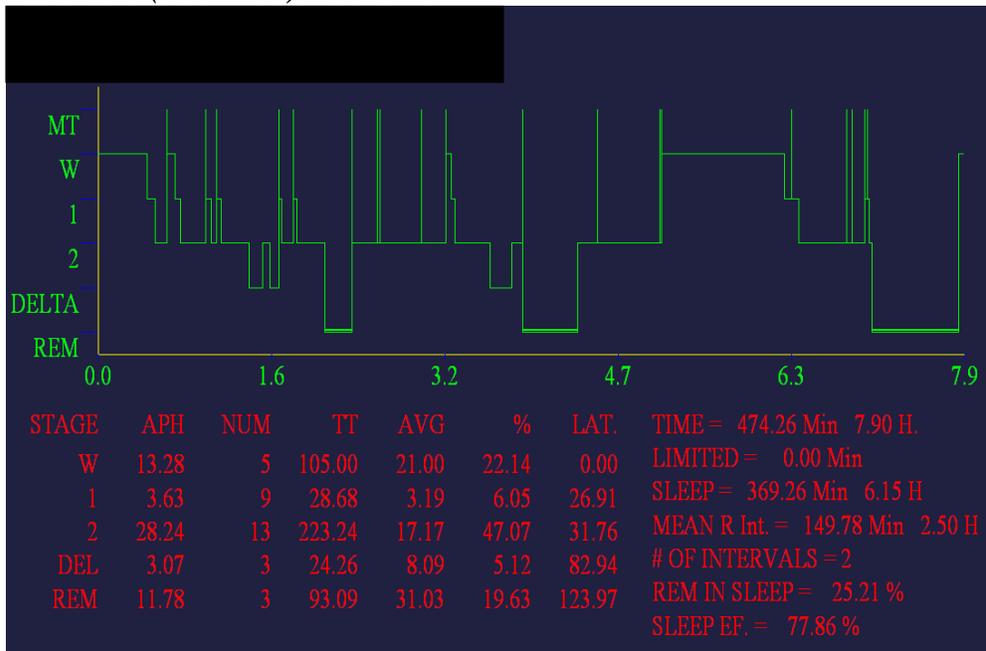
**Paciente 4 (clock-97). Noche 1.**



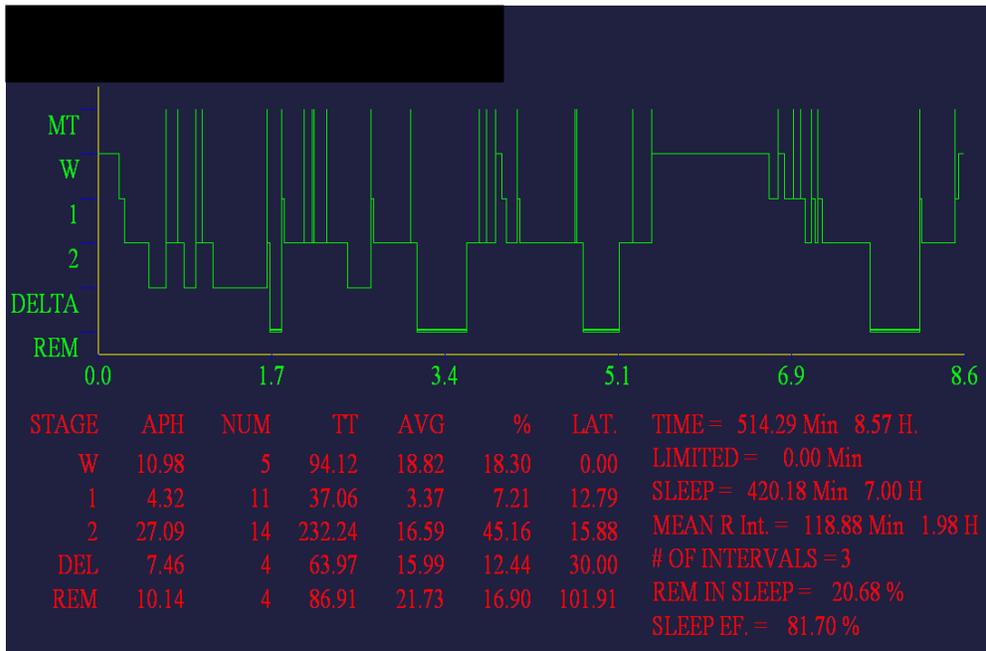
**Noche 2.**



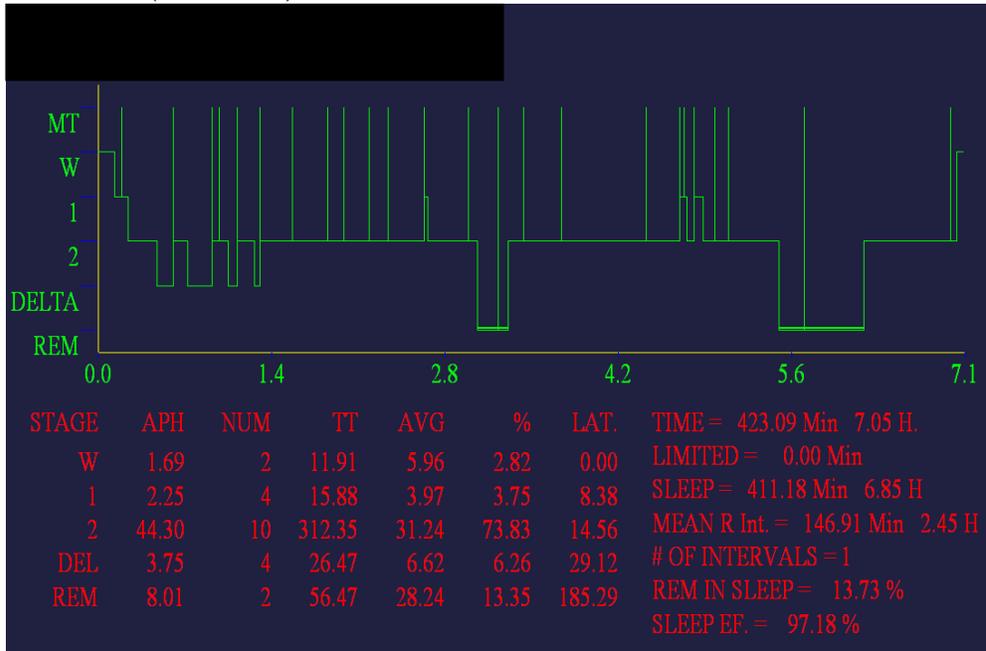
**Paciente 5 (clock-100). Noche 1.**



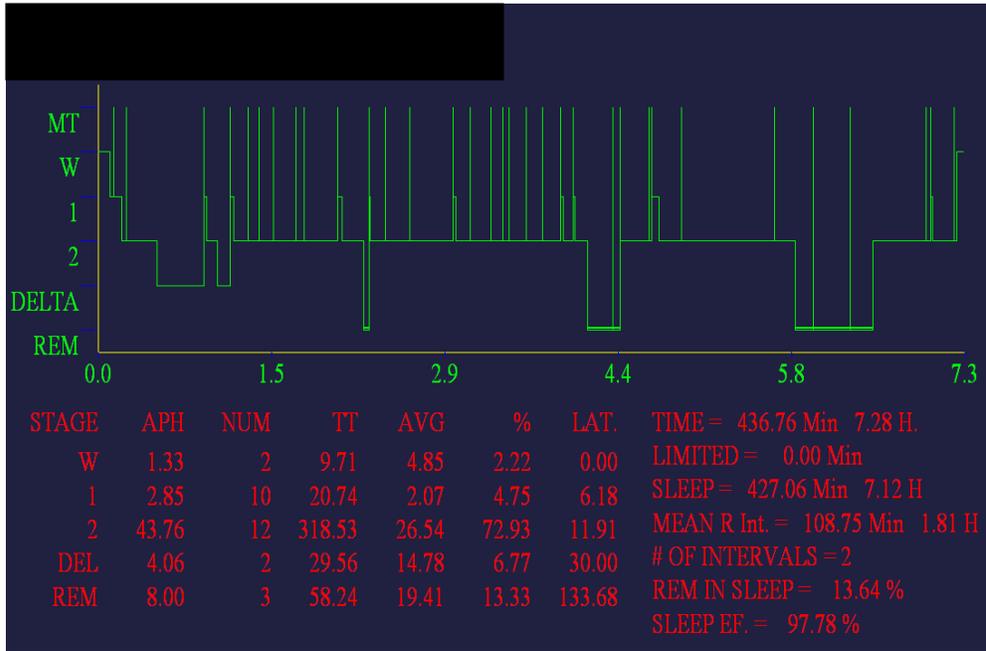
**Noche 2.**



**Paciente 6 (clock-101). Noche 1.**



**Noche 2.**



## LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

### Tablas

- R-1.1. Características clínico-demográficas de los pacientes evaluados, de acuerdo a los cronotipos (MEQ).
- R-1.2. Características clínicas del episodio depresivo índice de acuerdo a los cronotipos (Análisis Lineal General).
- R-1.3. Características relacionadas al patrón de sueño en pacientes con TDM, de acuerdo a los cronotipos del MEQ.
- R-2.1. Características socio-demográficas de las pacientes deprimidas con y sin somnolencia diurna excesiva.
- R-2.2. Puntaje del HAM-D<sub>21</sub> y comorbilidad en pacientes deprimidos con y sin somnolencia diurna excesiva.
- R-2.3. Características del sueño de acuerdo al ICSP en pacientes deprimidos con y sin somnolencia diurna excesiva.
- R-3.1. Características socio-demográficas de los pacientes deprimidos en base a los genotipos de CLOCK.
- R-3.2. Resultados del HAM-D<sub>21</sub> y comorbilidad clasificados de acuerdo al genotipo de CLOCK en paciente deprimidos.
- R-3.3. Características del sueño estratificadas de acuerdo al genotipo de CLOCK en pacientes deprimidos (Modelo Lineal General).
- R-3.4 Cronotipos estratificados por el polimorfismo de CLOCK en pacientes deprimidos.
- R-4.1 Resultados de Polisomnografía (noche 2) de las pacientes con TDM.

## **Figuras**

I-4.1. Región genómica, transcrito y productos del gen CLOCK.

I-4.2 Contexto genómico del gen CLOCK.

M-5.a Diagrama de flujo que explica la recolección de datos.

## ABREVIATURAS

- ADN. Ácido desoxiribonucleico.
- AOS. Apnea obstructiva del sueño.
- ARL. Análisis de regresión lineal.
- bp. Pares de bases (del inglés *base pairs*).
- CLOCK. *Circadian locomotor output cycles kaput*.
- cm. (s). Centímetro (s).
- DE. Desviación estándar.
- EAI. Escala Atenas de Insomnio
- ESE. Escala de Somnolencia de Epworth.
- EKG. Electrocardiográfica-electrocardiografía.
- EMG. Electromiograma.
- EOG. Electrooculograma.
- g.l. Grados de Libertad.
- Kg (s). Kilogramo (s).
- HAM-D<sub>21</sub>. Escala de Depresión de Hamilton, 21 reactivos.
- HWE. Equilibrio de Hardy-Weinberg (del inglés *Hardy-Weinberg Equilibrium*).
- ICSP. Índice de calidad de sueño de Pittsburgh
- IMC. Índice de masa corporal.
- INPRFM. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.
- mcM. Micromolar.
- MDD. *Major Depressive Disorder*.
- MEQ. Cuestionario de matutinidad-vespertinidad (del inglés: *Morningness-Eveningness Questionnaire*).
- MINI. Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional Mini (del inglés *Mini-International Neuropsychiatric Interview*).
- MOR. Movimientos oculares rápidos.
- NSQ. Núcleo supraquiasmático.
- OMS. Organización mundial de la Salud.
- PCR. Reacción en cadena de la polimerasa (del inglés *Polymerase Chain Reaction*).

PSG. Polisomnografía.

SDE. Somnolencia Excesiva Diurna

SMOR. Sueño de movimientos oculares rápidos.

SNP. Polimorfismo de nucleótido único (del inglés *Single Nucleotide Polymorphism*).

TAG. Trastorno de ansiedad generalizada.

TDM. Trastorno Depresivo Mayor.

TPEPT. Trastorno por estrés post-traumático.