

UNA REVISION DEL PAPEL DE LAS ALTERACIONES CIRCADIANAS EN LA DEPRESION

Gustavo A. Reyes del Paso

Profesor Titular del área de Personalidad, Evaluación y
Tratamiento Psicológico de la Universidad de Jaén.

Resumen

A pesar de la abundante evidencia empírica que vincula actualmente los ritmos circadianos con los trastornos del estado de ánimo, sorprende que no se mencionen estas investigaciones, no ya sólo en los manuales al uso en psicopatología general, sino incluso en las monográficas específicas sobre depresión. Este estado de cosas, no exclusivo de la literatura en castellano, muestra la necesidad de una revisión comprensiva y divulgativa sobre el tema. En el presente artículo, tras realizar una introducción general sobre los ritmos circadianos, se abordan las anomalías circadianas que parecen existir en algunos de los trastornos del estado de ánimo (trastorno afectivo estacional y depresión endógena), así como las estrategias de tratamiento basadas en principios circadianos desarrolladas como acercamiento a estos problemas. El artículo concluye con la propuesta de un modelo teórico, basado en la alteración de los ritmos circadianos como patogénesis de la depresión endógena, sobre los mecanismos que pueden relacionar los sucesos vitales con la precipitación del trastorno.

Palabras clave: Ritmos circadianos, Trastorno afectivo estacional, Depresión endógena.

Abstract

It is all the more surprising, given the large amount of empirical research which currently links circadian rhythms with the mood disorders, that little or no mention is made of this research either in handbooks on general psychopathology or in specific monographs on depression. This perspective, reflected in both the Spanish and international literature, underlines the necessity for a comprehensive and informative review. In this paper, after a general introduction to circadian rhythms, the author analyses the circadian abnormalities which seem to exist in some mood disorders (seasonal affective disorder and endogenous depression), as well as the strategies of treatment based on circadian principles developed in order to respond to these problems. The paper concludes with a proposal for a theoretical model, based on the alteration of circadian rhythms as the pathogenesis of the endogenous depression, of the mechanisms which may relate the life events with the onset of disorder.

Keywords: Circadian rhythms; Seasonal affective disorder, Endogenous depression.

La gran mayoría de las variables bioquímicas, fisiológicas y conductuales muestran profundas fluctuaciones a lo largo del día, con una ritmicidad aproximada de 24 horas, constituyendo los llamados ritmos circadianos (etimológicamente, alrededor de un día). En principio, esta ritmicidad biológica podría ser conceptualizada como una respuesta dependiente de las condiciones ambientales externas, tales como los ciclos luz-oscuridad, presencia de alimentos, factores de interacción social, etc. Sin embargo, el hecho de que bajo condiciones ambientales constantes, en las que el organismo es privado de los anteriores índices externos, se siga produciendo esta ritmicidad hace pensar en la existencia de relojes o marcapasos responsables de la misma (Rosenwasser y Adler, 1986). Los índices externos funcionarían como sincronizadores a los que se adecuan los relojes internos, adaptando así al organismo al medio exterior.

El sistema circadiano puede ser considerado como un sistema motivacional homeostático (Moore-Ede, 1986). A diferencia del concepto de homeostasis que formuló Cannon, en el que las respuestas correctivas del organismo se inician después de que el estado de equilibrio haya sido alterado, el sistema circadiano permite predecir cambios importantes en el ambiente, y por tanto, la posibilidad de iniciar respuestas anticipatorias a los mismos. Así, los mecanismos fisiológicos pueden ser utilizados inmediatamente y no con horas de retraso como ocurriría con la homeostasis reactiva. Por ejemplo, la temperatura corporal y la concentración de cortisol en plasma aumentan unas horas antes de que amanezca, con lo que permiten al organismo al despertar estar en condiciones fisiológicas óptimas para el inicio de la actividad diurna. De esta forma, los ritmos circadianos pueden ser conceptualizados como una especie de aprendizaje prototípico que proporciona un considerable grado de estructuración de las funciones biológicas, con el desarrollo de numerosas rutinas o subesquemas internos que permiten una organización de las funciones fisiológicas.

El conocimiento de los ritmos circadianos y de su funcionamiento tiene aplicaciones en muy distintos campos: los efectos terapéuticos y tóxicos de los fármacos varían según la hora de su administración, lo que ha conducido al nacimiento de una nueva disciplina, la cronofarmacología (Turek, 1985); estudio de los horarios apropiados para optimizar la productividad laboral-escolar y evitar accidentes (Czeisler y col., 1982); optimización del rendimiento deportivo, sincronizando el período de máximo rendimiento del deportista con el horario de celebración de las pruebas; tratamiento de algunos tipos de insomnio (Czeisler y col., 1980), disminución de las consecuencias negativas de los viajes largos en avión y los trabajos con horarios rotativos (Winfrey, 1986); inducción artificial de la reproducción en ganadería (Arendt, 1987); compresión y tratamiento de algunas alteraciones del estado de ánimo; etc. En este artículo nos centraremos en las anomalías circadianas que parecen existir en algunos de los trastornos de tipo afectivo, así como en las estrategias de tratamiento basadas en principios circadianos desarrolladas como acercamiento a estos problemas. Para el psicólogo, la importancia de este tema radica en la posibilidad de modificar los ritmos circadianos -con lo que esto conlleva de cambios en secreciones hormonales, actividad fisiológica y repercusiones comportamentales- con manipulaciones vinculadas al campo psicológico, por lo que su intervención en trastornos que cursen con anomalías circadianas está plenamente justificada.

En cuanto a la identificación de los relojes internos, el núcleo supraquiasmático (NSQ), situado en el hipotálamo anterior, ha sido la estructura más asociada con la generación de los ritmos circadianos. Numerosas pruebas provenientes de estudios con lesiones, registros electrofisiológicos y metabólicos, tanto *in vitro* como *in vivo*, estimulación eléctrica y química, etc. apoyan al NSQ como un verdadero marcapasos endógeno (Turek, 1985; Rosenwasser y Adler, 1986).

El ciclo luz-oscuridad es el agente primario de sincronización para los ritmos circadianos regulados por el NSQ a través de la vía retinohipotalámica. En mamíferos, los receptores retinianos específicos que realizan esta función son desconocidos, indicando algunos estudios

que podrían ser morfológica y fisiológicamente distintos a los del sistema sensorial visual (de hecho, la luz también induce modificaciones circadianas en los ciegos). Además de la función de sincronización externa, alguna evidencia parece sugerir que la información lumínica podría desempeñar también funciones de mantenimiento de la sincronización o acoplamiento interno entre los distintos ritmos circadianos. La evidencia más clara en apoyo de esta función proviene de los efectos de condiciones lumínicas constantes, las cuales conducen a una desincronización interna entre los ritmos circadianos al mostrar cada uno períodos de oscilación diferentes. La introducción del ciclo luz-oscuridad conduce a una resincronización y vuelta al acoplamiento interno entre los mismos.

El ciclo luz-oscuridad es el más importante sincronizador de los ritmos circadianos, por ello, la información lumínica tiene efectos importantes, no sólo sobre la actividad neuronal de los relojes internos, ¿sino también sobre su estructura subyacente?. Algunos estudios muestran como el NSQ humano muestra marcadas variaciones estacionales en su morfología en relación con los cambios del período luminoso. Su volumen, como media, es el doble de grande en otoño que en verano (Hofman y Swaab, 1992).

Existen algunas indicaciones de que el NSQ podría ser ajustado, además de por los ciclos luz-oscuridad, por la propia conducta en forma de rutinas de comportamiento. De ahí que la psicoterapia que introduce actividad motivacional, que el paciente tenga que llevar a cabo actividades, es beneficiosa para la depresión, el síndrome de los viajes largos en avión o en trabajos con cambio de horario. Este tipo de actividad ayudaría al NSQ a ajustarse más rápido que si se utiliza sólo el índice de luz.

Otra estructura circadiana es la Glándula Pineal, situada en la parte dorsal del diencefalo, fuera de la Barrera Hematoencefálica. Esta glándula sintetiza con carácter circadiano, a partir de la serotonina, la hormona melatonina. La concentración de melatonina es máxima durante la noche y mínima durante el día (al contrario que la serotonina). La presencia de luz durante el período de oscuridad reduce drásticamente su secreción, mientras que la oscuridad durante el período de luz no la activa (Arendt, 1987). El ritmo circadiano en la secreción de melatonina depende de la conexión que el NSQ establece con la Glándula Pineal. En cuanto a sus mutuas relaciones, parece existir un sistema de feedback neuroendocrino, donde la Glándula Pineal estaría involucrada en la transducción de la información lumínica en química mediante la producción de melatonina, y donde el NSQ sería la diana primaria para dicha sustancia. Una característica del NSQ como diana para la melatonina consiste en que sólo es receptivo para dicha sustancia en ciertos períodos críticos del día. En concreto, en los períodos alrededor de la transición día-noche o viceversa. De esta forma, el NSQ interpreta la melatonina como señal de comienzo de la oscuridad -de hecho, la melatonina suele ser referida en la literatura como la expresión química de la oscuridad (Reiter, 1994)-. La melatonina juega un papel importante en la regulación estacional de la reproducción y en la termorregulación, adoptando un papel crítico en los procesos de hibernación. También actúa en el ajuste circadiano de la temperatura a través de su acción en el área preóptica del hipotálamo anterior, donde ajusta el termostato en función de la tasa metabólica del organismo (Saarela y Reiter, 1994).

En síntesis, la melatonina tiene dos funciones fundamentales¹ (Weaver y col., 1993): 1) regular la ritmicidad circadiana y 2) regular las respuestas estacionales relacionadas con los cambios en la luz solar -p. ej., reproducción, algunos parámetros del sueño, temperatura, di-

¹ Se puede recordar también a este respecto la "melatoninamania" que recorre actualmente los EE.UU. (donde la melatonina puede ser adquirida libremente) tras la publicación de los trabajos del inmunólogo W. Pierpaoli, que ha encontrado que un suplemento diario de melatonina alarga la vida de sus ratones hasta un 15%, además de sufrir con menor intensidad los trastornos típicos ligados a la senectud.

versas secreciones hormonales como cortisol, hormona del crecimiento, etc., cambios en densidad de receptores, alteraciones inmunológicas, morfología del NSQ, etc. (Honma y col., 1992; Wehr y col., 1993)-.

Como se ha visto anteriormente, el índice más importante para la sincronización de los relojes endógenos es el ciclo luz-oscuridad. Por ello, la manipulación del mismo tiene importantes efectos sobre la ritmicidad circadiana. Sometiendo a animales a condiciones constantes de oscuridad y presentando periodos de luz, normalmente de una hora, a distintos tiempos circadianos podemos valorar los efectos fásicos de la luz sobre los ritmos circadianos. Para ello, se selecciona un ritmo circadiano particular, y como criterio para valorar los cambios fásicos una fase del mismo que sea claramente identificable, por ejemplo, el comienzo de la actividad en el ritmo de actividad locomotora. Como puede verse en la Figura 1, la luz induce retrasos de fase en los ritmos circadianos en lo que se corresponde con la primera mitad de la noche bajo condiciones normales (12-16) y avances de fase en lo que se corresponde con la última parte de la misma (18-24). Obsérvese que el efecto es más potente cuando la luz se administra en la segunda mitad de la noche que en la primera. La región 0-12 es insensible. La curva de respuesta fásica a la luz así hallada se mantiene idéntica para las distintas especies estudiadas y los diferentes ritmos circadianos utilizados (Turek, 1985).

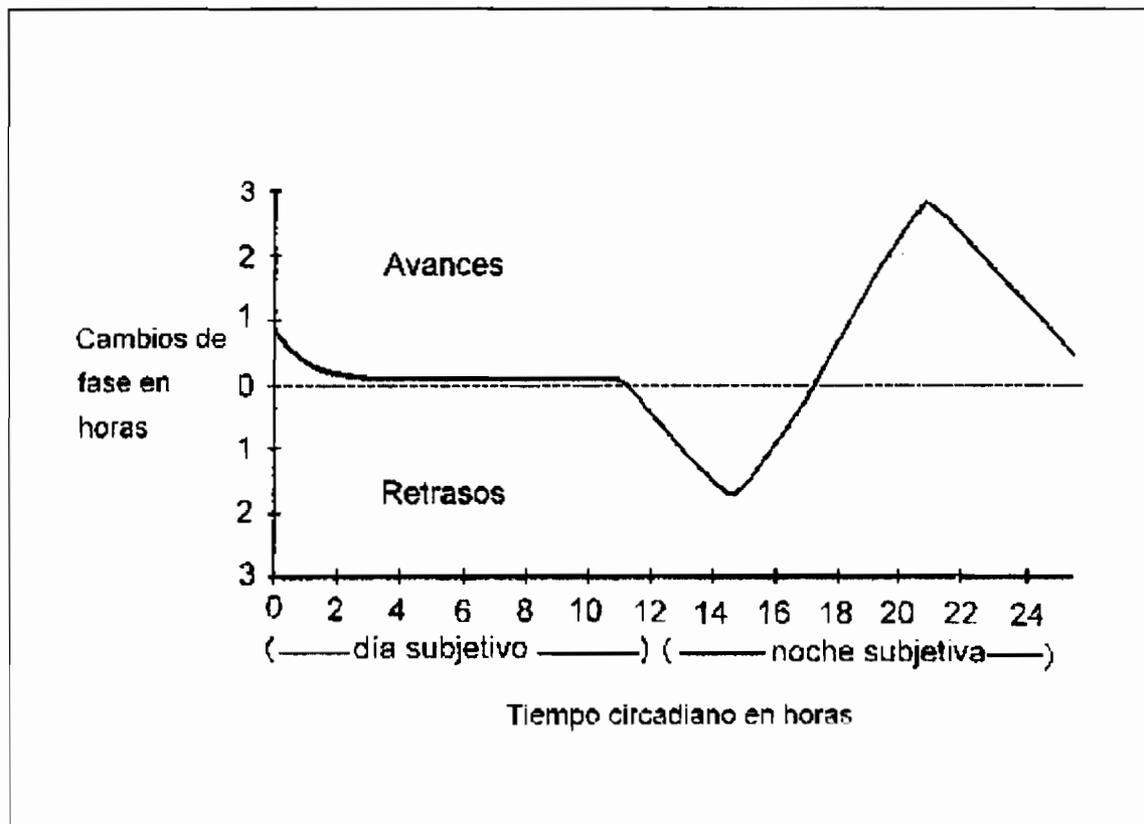


Figura 1. Curva de respuesta fásica a la luz

En humanos se necesita una intensidad de luz incidente (medida en lux, la intensidad de luz incidente se relaciona tanto con la intensidad de la fuente luminosa como con su distancia de los ojos) de 2500 lux para suprimir la secreción de melatonina, y por tanto, para producir cambios en los ritmos circadianos (Lewy y col., 1980). No obstante, estudios recientes han mostrado que intensidades menores también pueden producir efectos sobre los ritmos circadianos si la duración de la exposición es larga y se produce en periodos sensibles (Hill, 1992). Como ilustración de valores de intensidad de luz incidente, poco después de amanecer se superan los 7.000 lux; al mediodía se alcanzan los 100.000 lux; mirar al horizonte en un día sin nubes unos 10.000 lux; el cielo en un día nublado de 1000 a 5000 lux; etc. En ambientes interiores con luz ordinaria no suelen superarse los 250 lux (de 30 a 300).

En cuanto a la duración de la exposición, a más intensidad de luz incidente menos tiempo se requiere para producir un cambio circadiano determinado, de forma que, dentro de ciertos límites, la duración de la exposición requerida se relaciona inversamente con la intensidad. Otro hecho a tener en cuenta son los posibles fenómenos de tolerancia a la luz, en el sentido de los efectos que la exposición a luz intensa durante el día puede tener sobre la secreción nocturna de melatonina. Una intensidad de luz que suprime la secreción de melatonina tras 12 horas de oscuridad no suprime dicha secreción si se ha estado bajo 12 horas de constante luminosidad. De esta forma, una buena exposición a luz intensa durante el día reduce la sensibilidad de la melatonina para ser suprimida por la noche, mientras que una deficiente exposición durante el día aumentaría dicha sensibilidad, lo que se traduciría en niveles nocturnos más bajos. En este sentido, Kripke (1985) halló que la mayoría de los sujetos depresivos que utilizó no solían estar expuestos a intensidades de luz mayores de 1.000 lux a lo largo del día, hecho que conduce a una hipersensibilidad a la supresión nocturna de la secreción de melatonina. Esto podría explicar el hecho de que los depresivos endógenos parecen ser más sensibles a la supresión de la secreción de melatonina mediante la exposición a luz.

Los estudios que hacen manipulaciones de luz en humanos tienen la dificultad de distinguir si el efecto de la luz se produce al actuar directamente en el marcapasos endógeno o indirectamente influenciando el ciclo sueño-vigilia, ya que los sujetos tratan de dormir cuando está oscuro y de estar despiertos cuando hay luz. Estudios donde se controla y mantiene constante el ciclo sueño-vigilia concluyen que la luz actúa directamente sobre el marcapasos endógeno (Czeisler y col., 1986).

Además de la luz, numerosas drogas pueden afectar a los ritmos circadianos a través de sus efectos en el NSQ: litio, IMAOs, tricíclicos, neurolépticos, etc. Las benzodiacepinas presentan efectos fásicos sobre los ritmos circadianos dependiendo del tiempo circadiano de su administración, pudiendo ajustar éstos de forma parecida a como lo hace la luz (Ralph y Menaker, 1986).

Anormalidades circadianas en los trastornos del estado de ánimo: Fototerapia y cronoterapia

La depresión es un trastorno heterogéneo en el que se han establecido distintos tipos de alteraciones circadianas y en algunos pacientes no ha podido ser demostrada ninguna. Esta diversidad refleja que la depresión puede tener múltiples orígenes, en algunos de los cuales puede estar asociada con disfunciones circadianas y en otros no, sin saber con certeza en el primer caso si el trastorno circadiano es un síntoma o está involucrado en la etiología o fisiopatología. Todo ello muestra la necesidad de llevar a cabo los estudios en poblaciones homogéneas de depresivos para que los resultados sean extrapolables. En la exposición siguiente se distinguirá entre el trastorno afectivo estacional o depresión de invierno y la depresión endógena.

Trastorno afectivo estacional -depresión de invierno-

Mientras que la incidencia total de trastornos depresivos aumenta considerablemente en primavera y en menor proporción en otoño, los pacientes con este tipo de trastorno presentan depresión en invierno y última parte del otoño, mejorando considerablemente con la llegada de la primavera. Como criterios operacionales para el diagnóstico de la depresión de invierno suelen utilizarse los del DSM-IV (ver Tabla 1).

Tabla 1. Criterios diagnósticos DSM-IV para los trastornos del estado de ánimo de patrón estacional

A. Ha habido una relación temporal sostenida entre el inicio de los episodios depresivos mayores de un trastorno bipolar I o bipolar II, o un trastorno depresivo mayor recurrente, y una determinada época del año (p. ej., aparición regular del episodio depresivo mayor en el otoño o el invierno).

Nota: No incluir los casos en los que hay un efecto evidente de factores estresantes psicosociales estacionales (p. ej., estar habitualmente en paro todos los inviernos).

B. Las remisiones totales (o un cambio de la depresión a la manía o la hipomanía) también se dan en una determinada época del año (p. ej., la depresión desaparece en primavera).

C. En los últimos dos años ha habido dos episodios depresivos mayores que han mostrado la relación estacional temporal definida en los Criterios A y B, y no ha habido episodios depresivos mayores no estacionales en el mismo período.

D. Los episodios depresivos estacionales (descritos antes) tienen que ser sustancialmente más numerosos que los episodios depresivos mayores no estacionales presentados a lo largo de la vida del sujeto.

Los criterios del DSM-IV son más bien restrictivos (aunque mucho más laxos que los del DSM-III-R) y pueden representar sólo una pequeña parte de los individuos cuyo humor es influenciado por los cambios estacionales. En una encuesta telefónica llevada a cabo en Maryland (Kasper y col., 1989a), el 92% de los que respondieron informaron de cambios estacionales en su humor y comportamiento, mientras que menos del 10% mostraron síntomas significativos del trastorno afectivo estacional. Un 13.5%, aunque no cumplía los criterios del trastorno, estaban lo suficientemente afectados por los síntomas estacionales con para ser considerados poseedores de una alteración psiquiátrica. Estos sujetos han sido considerados como una forma suave del trastorno afectivo estacional que también responde a la fototerapia (Kasper y col., 1989b).

La mayoría de los pacientes con depresión de invierno son mujeres (60-90%), ocurriendo el comienzo de la enfermedad típicamente sobre los 30 años. La edad es un potente predictor, las personas más jóvenes tienen un mayor riesgo de episodios depresivos invernales. La duración de los episodios depresivos suele estar en una media de 5 meses, comenzando generalmente en los meses de Octubre o Noviembre y terminando en Marzo o Abril. En los primeros estudios se informaba que la mayoría de los pacientes (sobre un 83%) presentaban síntomas de hipomanía en los meses de primavera y verano, presentando diagnósticos de

depresión mayor con hipomanía (bipolar II) (Rosenthal y Wehr, 1987). Actualmente no está claro si el patrón estacional predomina en los unipolares o bipolares, aunque si está claro que entre estos últimos predomina el bipolar tipo-II. En cuanto a síntomas vegetativos, se produce hiperfagia con aumento en el hambre específica por carbohidratos, aumento de peso, fatiga, cambios premenstruales, incremento sustancial de la duración total del sueño e incremento en la latencia de éste (Hakim y Salinas, 1990), decremento del apetito sexual, dificultades en el trabajo y en las relaciones interpersonales (la retirada social es común), etc. A diferencia de los depresivos endógenos que veremos posteriormente, la latencia del sueño REM no se ve alterada, la respuesta al test de supresión de cortisol por administración de dexametasona es similar a la obtenida en la población normal y numerosas secreciones hormonales alteradas en depresivos endógenos permanecen en niveles normales en estos pacientes.

La característica más sobresaliente de este tipo de depresión es su reactividad a los cambios luminosos y climáticos ambientales. Los pacientes que han viajado o vivido en diferentes latitudes muestran un alivio en sus síntomas al acercarse al ecuador, así como aumento en la duración e intensidad de sus episodios depresivos cuanto más al norte estaban. La reducción en la luz ambiental por cualquier razón, por ejemplo una racha de tiempo nuboso en verano o un cambio en el lugar de trabajo asociado a cambios de iluminación, suelen conducir a un deterioro en los estados afectivos. Por el contrario, la presencia de días soleados en verano puede predisponer a la emergencia de los síntomas hipomaniacos. Por ello se ha sugerido que la prevalencia del trastorno podría variar en función de la latitud, encontrándose una mayor incidencia en las latitudes más al norte.

Uno de los primeros modelos teóricos para explicar la depresión de invierno ha sido el control que ejerce el período luminoso sobre el comportamiento reproductor en roedores y otras especies (Kripke, 1985; Matthews, Guerin y Deed, 1993). Estos animales tienen un intervalo fotosensible crítico de 12 horas centrado alrededor del mediodía. Cuando los días se acortan en invierno los extremos de dicho período no son estimulados, produciéndose regresión gonadal, mientras que el alargamiento de los días en verano induce el comportamiento reproductor al estimular dichos extremos. Ritmos estacionales similares se dan en otras variables como las respuestas inmunológicas, que son mayores en primavera-verano y menores en otoño-invierno (Amat y Torres, 1993), la hormona del crecimiento, que se secreta más en otoño que en primavera, etc. Estos efectos están mediados por la melatonina pineal. Tanto manipulaciones lumínicas como de la duración del aumento nocturno de melatonina pueden inducir regresión o desarrollo gonadal independientemente de la estación del año en que se realicen. De esta forma, la depresión de invierno podría ser una reminiscencia de los ritmos estacionales del comportamiento presentes en animales, ritmos que son adaptativos al hacer que los nacimientos ocurran cuando las condiciones exteriores son más favorables para la supervivencia. En este sentido, los pacientes con depresión de invierno presentan un patrón de concepciones distinto al que predomina en la población general. Mientras que en esta última el mes más alto en concepciones es diciembre, entre los depresivos invernales el pico de concepciones aparece en los meses de verano.

Siguiendo este modelo, el tratamiento con luz de estos pacientes consistiría en aumentar la longitud de su período luminoso. Rosenthal y col. (1985) aumentaron dicho período tres horas antes de amanecer y tres horas después de anochecer durante dos semanas, utilizando luz de 2500 lux en el grupo experimental y luz de 100 lux en el grupo control. Los resultados fueron espectaculares, produciéndose efectos antidepresivos -medidos mediante la escala de depresión de Hamilton- desde los 2 a 4 días del comienzo del tratamiento. Tras su retirada se produjo una recaída a partir de los 4 días siguientes, aunque se tarda unas dos semanas en regresar a los niveles de línea base. La condición control no produjo respuesta aparente. Numerosos

estudios han replicado estos efectos antidepresivos del tratamiento con luz intensa en depresivos invernales. No obstante, existe un desacuerdo sobre si el tiempo de exposición a la luz es importante o no (exposición por la mañana, por la tarde-noche o ambas conjuntamente). Algunos investigadores concluyeron que sólo la duración de la exposición y la intensidad de la luz son factores importantes (Rosenthal y col., 1985; Wehr y col., 1986), mientras que otros mantienen que el tiempo relativo a los ritmos circadianos en el que ocurre la exposición es una variable crítica (Lewy y col., 1985; Lewy y col., 1987).

Esta polémica ha entrado recientemente en vías de solución a partir del hecho constatado de que los pacientes con depresión invernal presentan sus fases circadianas anormalmente retrasadas y el síntoma más notable es una hipersomnía asociada a un tiempo de despertar o alerta más tardío. Si esto es así, el tratamiento debería consistir en la exposición a la luz durante la mañana, ya que según la curva de respuesta fásica a la luz es durante este período cuando su exposición produce efectos de adelanto sobre los ritmos circadianos, con lo que podríamos corregir los anormales retrasos de fase de estos pacientes. Lewy y col. (1987) dilucidaron la anterior hipótesis exponiendo a depresivos invernales a luz intensa durante la mañana (de 6 a 8 a.m.), tarde-noche (de 20 a 22 p.m.) y ambas conjuntamente. El diseño fue intrasujeto y cada período de exposición duró una semana. Los resultados indican que la exposición en la mañana reduce significativamente los niveles de depresión -obtenidos mediante la escala de depresión de Hamilton-, dejándolos al nivel que presentaban los sujetos controles. La exposición en la tarde-noche no produce diferencias significativas respecto a los niveles de línea base, y la exposición conjunta durante la mañana y la tarde-noche conduce a niveles de depresión intermedios a los obtenidos por los sujetos en los anteriores tipos de exposición, pero sin llegar a ser significativo el efecto.

Estudios de revisión sobre los efectos de la luz artificial en el tratamiento de la depresión de invierno (Terman y col., 1989) concluyen que la intensidad de 2500 lux con al menos dos horas diarias de exposición por un período de una semana es el procedimiento que resulta en más remisiones clínicas. Las puntuaciones en la Escala de Depresión de Hamilton se redujeron de media un 53% con la administración en la primera mañana, un 38% en la tarde-noche y un 32% con la administración al mediodía (se produjeron un 62% de remisiones con la exposición por la mañana frente a un 28% en la tarde-noche). En los tres periodos la mejoría fue más significativa que la producida en los grupos control con luz poco intensa (11%). Por otra parte, la fototerapia presenta pocos efectos secundarios a la vez que es bien tolerada. Otra conclusión de esta revisión es que la exposición conjunta tarde-mañana no produce más beneficio que la exposición sólo por la mañana. La exposición a la luz de 6 a 8 a.m. resulta en un declinar de los niveles de melatonina que alcanza los niveles bajos del día en dos horas. Las remisiones clínicas se asocian a un avance de fase del ciclo de la melatonina, previamente retrasado, de 0.75 a 3.27 horas después de una semana de tratamiento diario (Terman y col., 1988).

El hecho de que solamente la intervención con luz de intensidad suficiente como para suprimir la secreción de melatonina sea capaz de reducir los síntomas depresivos sugiere un importante papel para dicha sustancia en la depresión invernal. Por ello, se ha sugerido que el factor crítico en la reducción de los síntomas del trastorno afectivo estacional estriba en la supresión de la secreción de melatonina. Sin embargo, distintos tipos de evidencia no apoyan claramente esta hipótesis (Hill, 1992): la administración de atenolol, que bloquea la secreción de melatonina, no produce efecto antidepresivo significativo en estos pacientes; la administración oral de melatonina no revierte consistentemente los efectos antidepresivos de la fototerapia; no se han encontrado perfiles diferenciales de secreción de melatonina entre pacientes y sujetos controles; a diferencia de los depresivos endógenos, estos pacientes presentan concentraciones normales de melatonina; la eficacia de la aplicación de la fototerapia en periodos del día en que ésta tiene poco efecto sobre la secreción de melatonina; etc.

Es posible que la intensidad de luz necesaria para producir efectos terapéuticos pueda ser dependiente del periodo del día en que se administra, lo que podría explicar la eficacia de fototerapias con tipos distintos de protocolo. La sensibilidad individual hacia la luz también puede ser importante. Por ejemplo, es conocido que los pacientes bipolares son más sensibles a la luz y pueden suprimir la secreción de melatonina con intensidades tan bajas como 500 lux. En este sentido, muchos pacientes con depresión invernal cumplen los criterios del trastorno bipolar tipo II, por lo que pudieran ser hipersensibles a la luz. Diversa evidencia sugiere que este puede ser el caso (Hill, 1992), lo que explicaría los resultados inesperados encontrados en algunos estudios referentes a la obtención de efectos antidepresivos con luz de baja intensidad (Rosenthal y col., 1993). Una recomendación que se extrae de estos estudios estriba en la necesidad de que en los grupos placebo se utilicen luces de muy baja intensidad.

No obstante, la luz también produce efectos terapéuticos cuando se administra por la noche en algunos pacientes con depresión invernal, lo cual es contradictorio con la hipótesis del retraso de fase. Para explicar este fenómeno se ha postulado un efecto energizante de la luz independientemente del tiempo de su administración. Un importante parámetro del funcionamiento biológico es la amplitud circadiana. Como se verá posteriormente, existe evidencia de disminución de la amplitud circadiana en la depresión no estacional y la exposición a luz puede tener un efecto significativo de aumento de la amplitud circadiana. Se piensa que el efecto de cambio de fase de la luz es dependiente del período de su administración, pero el efecto de aumento en la amplitud de los ritmos circadianos no. Por ello, la luz administrada al mediodía, que tiene pocos efectos de cambio de fase, podría aumentar significativamente la amplitud circadiana. Esto podría explicar los resultados dispares de los efectos de distintos periodos de administración de la luz en depresivos invernales (p. ej., efectividad de la luz por la noche y al mediodía).

Por último, según Rosenthal y col. (1985), otras sustancias además de la melatonina pueden estar relacionadas con la depresión invernal. En este sentido, la serotonina -a partir de la cual se secreta la melatonina- muestra cambios estacionales en una gran variedad de parámetros relacionados con su metabolismo -el contenido hipotalámico de dicha sustancia en estudios *post mortem* es más bajo en otoño e invierno que en primavera y verano- y deficiencias en serotonina han sido relacionadas con depresión y hambre específica por carbohidratos, síntomas presentes en el trastorno afectivo estacional. Con la llegada del otoño e invierno, la mayor secreción de melatonina conduciría a menores concentraciones de serotonina, estas concentraciones podrían estar anormalmente bajas en depresivos invernales, lo cual conduciría a la depresión. El efecto contrario aparecería con la llegada de la primavera y verano. Así mismo, en adición a la luz, la melatonina y la serotonina pueden causar cambios de fase en los ritmos circadianos. De esta forma, la acción concertada de estas sustancias podría subyacer al hecho de que la luz tenga efectos antidepresivos (Partonen, 1994). Evidencia adicional de la importancia de la serotonina estriba en que la administración de sustancias que aumentan su concentración (como la d-fenfluramida) producen efectos antidepresivos comparables a los de la luz intensa. Una forma de incrementar los niveles de serotonina es incrementar la ingesta de carbohidratos (con lo cual aumenta la cantidad del aminoácido triptófano -precursor y factor limitante de la secreción de melatonina- que pasa la Barrera Hematoencefálica). De este modo, el hambre específica por carbohidratos en depresivos estacionales podría ser un medio para incrementar los niveles de serotonina.

Depresión endógena

Desde hace más de un siglo ha existido la creencia de que los trastornos afectivos involucraban algún tipo de alteración de la periodicidad, especialmente en las formas severas o endógenas, donde abundan los síntomas de tipo somático (Healy y Waterhouse, 1991).

Cada vez existe más evidencia de que las depresiones endógenas envuelven una alteración de los ritmos circadianos. Las hipótesis cronobiológicas de la depresión están basadas en evidencia epidemiológica, biológica y terapéutica. En primer lugar, existe un patrón estacional en las tasas de depresión y de suicidio que vincula los trastornos depresivos a la duración de la luz diurna. En segundo lugar, existen claras anormalidades en el sistema circadiano en la depresión. En tercer lugar, distintos tipos de manipulaciones que alteran los ritmos circadianos mejoran el estado de ánimo de estos pacientes.

La primera anormalidad circadiana citada en la literatura en pacientes con depresión mayor endógena, y según Kripke (1985) fundamentalmente en los de tipo bipolar, consiste en un adelanto de las fases circadianas (Cauter y Turek, 1986). La hipótesis del avance de fase, postulada inicialmente por Goodwin, Wirz-Justice y Wehr en 1982, se decía que explicaba las diferencias estacionales en la incidencia de la depresión, las recurrencias periódicas, el despertar pronto o insomnio tardío y el cambio diurno del humor. Así, estos pacientes tienen una latencia del sueño REM disminuida, tienden a despertarse más pronto que los sujetos normales, el ciclo de temperatura corporal está adelantado, numerosas secreciones hormonales también presentan adelanto: prolactina, corticotropina, tiotropina, melatonina, cortisol -éste no es suprimido tras la administración de dexametasona-, etc. Como el ciclo de actividad puede no estar avanzado de fase debido a las claves sociales y medioambientales², se puede observar un cuadro típico en el que el sujeto cae dormido al tiempo usual, se siente adormecido a rachas (especialmente con el decremento inicial de la temperatura corporal) y despierto en la primera mañana.

Otra hipótesis, que está cobrando actualmente un mayor auge que la anterior, consiste en una reducción de la amplitud de los ritmos circadianos, lo cual es corroborado por numerosos estudios. Se observa en la depresión endógena una reducción significativa de la amplitud de los ritmos circadianos, muchas veces dramática respecto a los cambios nocturnos habituales, de la temperatura corporal, sueño, cortisol, hormona estimulante del tiroides, noradrenalina, melatonina, hormona del crecimiento, beta-endorfinas, etc. (Souetre y col., 1988; Souetre y col., 1989; Souetre, Salvati, Candito y Darcourt, 1991; Voderholzer y col., 1993). Se observan anormalidades en las anteriores hormonas cuando se muestrean repetidamente, no tanto cuando se analizan en un sólo punto temporal. La reducción de la amplitud de los ritmos circadianos correlaciona significativamente con los niveles de depresión según la Escala de Depresión de Hamilton. Así mismo, los perfiles normales se restauran después de la recuperación, aumentando la amplitud de los ritmos circadianos. Estos estados de arritmia circadiana resultan en síntomas de disforia, falta de energía, apatía e inercia.

El comienzo del sueño está en función tanto de las claves medioambientales como de la influencia de los relojes endógenos. Por el contrario, el tiempo de despertar es más dependiente de los ritmos internos, por lo que puede reflejar posibles alteraciones circadianas con mayor precisión. En particular, existe una fuerte correlación entre el aumento circadiano en temperatura en la primera mañana y el tiempo seleccionado para el despertar autónomo (Hill, 1992).

Otras anormalidades circadianas en la depresión consisten en un aumento en la variabilidad de las fases circadianas (mayor fluctuación e inestabilidad), conduciendo a un pobre ajuste o seguimiento de las curvas sinusoidales y a una reducción de la periodicidad o capacidad de variación organizada. En este sentido, se encuentra una correlación positiva entre la severidad de la depresión y la variabilidad circadiana en temperatura (Tsujimoto y col., 1990). Junto a las

² El comienzo del sueño está en función tanto de las claves medioambientales como de la influencia de los relojes endógenos. Por el contrario, el tiempo de despertar es más dependiente de los ritmos internos, por lo que puede reflejar posibles alteraciones circadianas con mayor precisión. En particular, existe una fuerte correlación entre el aumento circadiano en temperatura en la primera mañana y el tiempo seleccionado para el despertar autónomo (Hill, 1992).

alteraciones anteriores, se observa una mayor variabilidad en los sistemas fisiológicos ante las demandas ambientales, reflejando la pérdida de la influencia organizativa interna de los ritmos circadianos. Estas alteraciones fisiológicas en la depresión suponen una amplia disrregulación de los sistemas de hormonas y neurotransmisores que se puede analizar mejor como disrregulación que como un simple incremento o decremento de neurotransmisores específicos (Siever y Davis, 1985). Por último, recientemente se está prestando atención al papel de los ritmos circadianos de tipo social (regularidad de las interacciones sociales) en la depresión. Los ritmos sociales parecen estar disminuidos en estos pacientes, correlacionando negativamente con las puntuaciones en escalas de depresión (Szuba y col., 1992).

En cuanto a las alteraciones en la estructura del sueño, estos pacientes presentan un considerable decremento en el sueño de onda lenta -profundo- y un incremento en el sueño REM, predominando el sueño ligero (Lauer y col., 1995). Así mismo, se produce un incremento en la frecuencia de las interrupciones del sueño así como episodios de somnolencia durante el día (aplanamiento del ritmo circadiano del sueño-activación). No obstante, hay que hacer notar que algunos datos muestran que los depresivos presentan períodos de sueño durante el día con más frecuencia de la que se pensaba hasta ahora, y existen indicaciones de que estas pequeñas siestas en personas normales resultan en cambios nocturnos en sueño similares a los que se observan en depresivos (Southmayd, Cairns y David, 1991). La característica más estudiada en depresivos endógenos con respecto al sueño ha sido el adelanto de fase del sueño REM, hecho que se traduce en menores latencias de inicio (Hoofdakker y col., 1985; Kupfer y col., 1986). Mientras que las latencias en sujetos normales oscilan sobre los 70 minutos, en sujetos depresivos endógenos pueden ser inferiores a 40 minutos. Existe una correlación inversa entre latencia del sueño REM y concentraciones medias plasmáticas de cortisol en depresivos endógenos (-0.71) y esta correlación parece ser única para sujetos con depresión (Poland y col., 1992). El sueño REM se ha hipotetizado que podría tener una función de sincronización de los ritmos circadianos. Algunos estudios (Stevens y col., 1982) han mostrado que su privación puede conducir a alteraciones en algunos ritmos, como es el caso de los alimenticios.

La importancia de los factores de sueño en la depresión endógena es puesta de manifiesto por los efectos de la manipulación de éste. Así, la privación total de sueño es conocido que alivia los síntomas depresivos y la privación parcial de éste durante la segunda parte de la noche -al ser identificada ésta como el período crítico para los efectos de la privación total de sueño- conduce a resultados similares, siendo a su vez mejor tolerada por los pacientes. Desafortunadamente estos efectos no se mantienen y los síntomas reaparecen después de un día o dos tras la interrupción del tratamiento. De forma inversa a lo anterior, también es conocido que cortas siestas durante la primera mañana producen un drástico empeoramiento en el estado de humor de estos pacientes. En pacientes que han respondido a la terapia por privación de sueño, la toma de siestas por la mañana conduce más frecuentemente a las recaídas en la depresión que las siestas por la tarde. Las siestas largas son menos perjudiciales que las siestas cortas y no existe relación significativa entre los efectos de la siesta en el humor y su contenido en sueño de ondas lentas o REM. Estos datos sugieren una cierta variación circadiana en la propensión a recaer en la depresión (Wiegand y col., 1993). La variación diurna en el estado de ánimo asociada a un empeoramiento por la mañana es especialmente predictora de buena respuesta a la terapia por privación de sueño (Riemann, Wiegand y Berger, 1991). Así mismo, la privación de sueño puede precipitar síntomas maníacos en algunos individuos y el cambio en el patrón de sueño es uno de los primeros signos del surgimiento de un episodio maníaco en paciente bipolares. Esta manipulación se ha encontrado que causa un rápido cambio hacia la manía en pacientes bipolares con un episodio actual depresivo. Los pacientes que responden a la privación de sueño muestran un aumento de la latencia del sueño REM y un incremento de la amplitud de los ritmos circadianos. Todos estos datos sugieren que esta manipulación podría estar actuando sobre mecanismos circadianos para llevar a cabo su efecto antidepresivo.

Como ya se ha comentado, es bien conocido que existe una variación del estado de ánimo en la depresión endógena a lo largo del día (ritmo circadiano en los síntomas depresivos), que tiende a ser típicamente peor por la mañana y que va mejorando conforme va pasando el día. Estas fluctuaciones en la intensidad del humor depresivo pueden ser muy intensas, aunque no correlacionan con la severidad de la depresión (Haug y Fahndrich, 1990). Por último, existe un ritmo estacional en la depresión endógena. Las tasas de hospitalización y suicidio presentan su pico de incidencia en primavera, con un posible pico secundario en el otoño.

Otras pruebas de las hipótesis circadianas en la depresión endógena provienen del hecho de que tanto el litio, los tricíclicos y los IMAOS producen efectos de retraso de fase y aumento de amplitud sobre los ritmos circadianos (recuérdese que también disminuyen el sueño REM), sugiriendo algunos autores que las drogas antidepresivas podrían actuar sobre un mecanismo cronobiológico, revirtiendo en el caso de la depresión endógena los adelantos de fase o aumentando la amplitud de los ritmos circadianos. Así mismo, algunos estudios muestran como la modificación del ciclo luz-oscuridad induce cambios en las dianas bioquímicas de los antidepresivos (p. ej., cambios en la densidad de receptores y en las tasas de recaptación de la serotonina en el hipotálamo). Estos estudios también han encontrado que existe un ritmo estacional en ciertos parámetros bioquímicos de la serotonina, especialmente en áreas cerebrales como el hipotálamo. Existen por tanto modificaciones circadianas en las neuronas serotoninérgicas relacionadas con la exposición a los cambios del ciclo luz-oscuridad. Estos cambios podrían tener algún papel en la patofisiología de la depresión (Rovescalli y col., 1989).

Las hipótesis de las monoaminas o de un único defecto en un neurotransmisor no pueden explicar las características clínicas de la depresión. Aunque las aminas tienen un importante papel en la regulación del sueño, apetito, deseo sexual, secreción hipofisaria, etc., una simple deficiencia en noradrenalina o serotonina no conduce a alteraciones prolongadas en estas funciones. Esto es así por la existencia de una considerable redundancia en estos sistemas, ya que la anormalidad de un sistema neurotransmisor elicit funciones compensatorias en otros. Dada esta redundancia, las alteraciones persistentes necesitan una disrregulación general para mantenerse. Por otra parte, los antidepresivos no son específicos para un sistema neuroquímico determinado y, como se ha comentado, tienen diversos efectos sobre los ritmos circadianos: pueden sincronizar los ritmos circadianos entre sí, aumentar su amplitud, producir cambios de fase, ligarse al NSQ, etc. Muchos problemas referentes al modo de acción de los antidepresivos podrían resolverse postulando que actúan sobre los ritmos circadianos. Por ejemplo, la larga latencia en la obtención de los efectos terapéuticos es difícil de explicar por una hipótesis puramente farmacológica del modo de acción de las drogas. La latencia de la acción también podría ser diferente en los distintos ritmos bioquímicos y comportamentales, ya que unos pueden ser sincronizados antes que otros.

Kripke (1985) postuló la existencia de un intervalo crítico en las primeras horas de la mañana en el que la ocurrencia de sueño puede resultar patogénico para estos pacientes. De esta forma, el adelanto de fase de los depresivos endógenos hace que dicho periodo haya terminado antes del amanecer, con lo que la luz no puede actuar sobre él. Partiendo de este modelo, Kripke utiliza como tratamiento la exposición a luz intensa durante el intervalo fotosensible postulado, dos horas antes del tiempo normal de despertar -de 5 a 6 a.m.-. Los efectos antidepresivos que se consiguen con este tratamiento son escasos, quedándose en el borde de la significatividad (bien pudieran ser debidos a la privación de sueño consiguiente). Si observamos la curva de respuesta fásica a la luz podemos hipotetizar por qué el tratamiento de Kripke falla. La exposición a luz intensa por la mañana produce avances de fase y los depresivos endógenos tienen sus fases circadianas adelantadas. Así, lo que consigue Kripke es adelantar aún más las fases circadianas de estos pacientes. Según dicha curva, el tratamiento de elección para este tipo de depresión sería la exposición en la tarde-noche. Aunque todavía no hay estudios sistemáticos

al respecto, algunas observaciones parecen sugerir que éste sería el tiempo óptimo para el tratamiento con luz intensa en depresivos endógenos (Lewy y col., 1985). Investigaciones posteriores de Kripke y otros autores (Kripke y col., 1989) han encontrado mejoras significativas cuando la luz fue administrada al principio de la noche (9 a 10 p.m.). Sin embargo, como conclusión, los resultados de estos estudios son conflictivos y no han demostrado convincentemente la eficacia de la luz en el tratamiento de la depresión no estacional.

Otra posibilidad a investigar consiste en la interacción entre la luz y la medicación antidepressiva. En este sentido, algunos estudios parecen sugerir que la administración de luz intensa puede aumentar la respuesta a los antidepressivos en casos refractarios al tratamiento y que la combinación de ambas terapias también puede en algunos casos reducir la latencia estandar de respuesta a los antidepressivos (Levitt y col., 1990).

Otra forma de valorar la hipótesis del adelanto de fase en el tratamiento de la depresión endógena consiste en adelantar, haciendo que los sujetos se acuesten antes, el horario del ciclo sueño-vigilia. De este modo, producimos una sincronización interna entre el ritmo sueño-vigilia y los demás ritmos circadianos y una sincronización externa de la ritmicidad circadiana con el ciclo luz-oscuridad. Este tipo de manipulaciones se ha dado en llamar Cronoterapia. El primer estudio en utilizar este tipo de procedimiento fue el de Wehr y Wirz-Justice (1979), donde se informa de producción de efectos antidepressivos al avanzar el ritmo sueño-vigilia seis horas durante un período de dos semanas, manteniendo el tiempo total de sueño constante. Los efectos terapéuticos suelen aparecer en los 2-4 días (respuesta más rápida que la de los antidepressivos) tras la introducción del tratamiento, manteniéndose de una a tres semanas después de la vuelta al horario habitual de vida.

Estudios más recientes han confirmado los efectos antidepressivos de la cronoterapia (Souêtre y cols., 1987; 1991). Por ejemplo, Souêtre y col. (1991) avanzaron 5 horas el horario de los principales sincronizadores externos, como el ciclo luz-oscuridad, sueño-vigilia, tiempo de las comidas, ciclos sociales de actividad, etc. Esta manipulación produjo una significativa mejoría en el estado clínico de los pacientes, mientras que los ritmos circadianos fueron restaurándose y consiguiendo una mayor amplitud. Candito y col. (1989) evaluaron los ritmos circadianos de la noradrenalina en depresivos y controles, antes y después de un tratamiento con cronoterapia consistente en un avance de fase de 5 horas. Los pacientes depresivos, que no mostraban variaciones circadianas en la condición de línea base, restauraron sus ritmos circadianos junto con una mejoría del estado clínico durante el proceso del avance de fase.

Un hallazgo altamente relevante respecto a los efectos del avance del ciclo sueño-vigilia consiste en su capacidad de potenciar la actividad de los medicamentos antidepressivos, incluso en pacientes que previamente eran no responsivos a la terapia farmacológica. A partir de estudios previos que informaban que pacientes tratados con una combinación de privaciones parciales de sueño repetidas y fármacos antidepressivos mostraban una mejoría más rápida que los tratados con sólo fármacos y que esta combinación era capaz de prolongar los efectos agudos antidepressivos de la manipulación del sueño, Sack y cols. (1985) han estudiado el efecto del adelanto del ciclo sueño-vigilia sobre la actividad de la drogas antidepressivas. En los cuatro casos individuales que informan -tres con depresión tipo bipolar II y uno tipo unipolar- los pacientes no habían respondido a la terapia farmacológica. Sin embargo, tras el avance del ciclo sueño-vigilia se produjo una significativa remisión clínica durante la semana de comienzo del procedimiento en los cuatro casos. Esta latencia de respuesta es similar a las observadas en previos experimentos de cambio de fase y considerablemente más rápida que la usual para los fármacos antidepressivos. Por otra parte, en los estudios de adelanto del ciclo sueño-vigilia las mejorías obtenidas han sido transitorias, durando como mucho tres semanas. Por el contrario, en cada uno de los casos informados en este estudio las mejoras se mantuvieron desde varios meses a un año. Estos resultados sugieren una interacción sinérgica entre las drogas antidepressivas y la cronoterapia, pudiendo tener ambas efectos complementarios en el sistema circadiano.

De forma contraria a las anteriores manipulaciones, en algunos estudios se ha valorado el efecto de atrasar el ciclo sueño-vigilia (p. ej. seis horas) con respecto al horario normal en personas normales (David y col., 1991). Esta manipulación produce cambios en el sueño REM que se asemejan a los observados en el patrón de sueño de los depresivos. Los cambios en el humor son generalmente modestos, aunque una pequeña proporción de sujetos adquiere una depresión significativa. Esta minoría de casos podría constituir un grupo de riesgo especialmente predisuesto hacia la depresión, vulnerabilidad que se manifiesta en este tipo de manipulaciones.

La disrritmia circadiana como patogénesis de la depresión endógena

La explicación de los síntomas de la depresión endógena solamente en términos cognitivos parece difícil (p. ej., las diferencias estacionales en su incidencia, los rápidos cambios afectivos, el cambio del humor durante el día, etc.). Algún tipo de mecanismo o anomalía biológica parece necesario postular para explicar adecuadamente estos síntomas. En este sentido, se ha hipotetizado que la alteración en los ritmos circadianos podría constituir la patogénesis de la depresión endógena (Healy y Williams, 1988). Como se recordará, la patogénesis de una enfermedad hace referencia a aquellos factores que le dan a la enfermedad su autonomía temporal y espacial, alguna alteración biológica desencadenada por el agente etiológico y que perdura después de desaparecido éste. De esta forma, se podrían distinguir tres conceptos dentro de la noción de enfermedad: la causa o etiología, aspectos de vulnerabilidad genética, constitucional o psicológica y la patogénesis o alteración fisiológica que produce la etiología. Por ejemplo, en el caso de una úlcera, la etiología puede ser el estrés, la vulnerabilidad la mayor reactividad gastrointestinal y la patogénesis la lesión en el estómago. Este último aspecto hace que la úlcera persista a pesar de que los elementos estresantes sean retirados, lo que hace que la úlcera sea algo más (una enfermedad) que una reacción hacia situaciones externas (como podría ser una gastritis que desaparece al retirar la situación aversiva). De este modo, el concepto de patogénesis es útil para diferenciar fenómenos reactivos y enfermedad.

Esta patogénesis puede explicar por qué se mantiene el estado depresivo en situaciones ya no estresantes, los síntomas neurobiológicos y hormonales, la gran latencia de los efectos de los antidepresivos, etc. La disfunción de los ritmos circadianos constituiría la "lesión" orgánica en la depresión que, causada por agentes psicológicos (aunque posiblemente facilitada por diversos factores de vulnerabilidad), a su vez causa alteraciones emocionales y cognitivas que hacen que perdure el trastorno. El concepto de patogénesis nos permite diferenciar las reacciones depresivas de la depresión endógena, que presenta características de disfunción neurobiológica y en la que parece necesario postular ciertos trastornos somáticos o mecanismos fisiológicos implicados en su manifestación.

La disrupción de los ritmos circadianos proporciona una autonomía a la depresión, dejando de ser meramente un fenómeno reactivo. Una vez alterados, los ritmos circadianos necesitan cierto tiempo en restaurarse. Las reacciones depresivas hacia eventos externos se puede esperar que se resuelvan una vez que el estresor es retirado. Sin embargo, en la depresión endógena las alteraciones perduran después de retirado el estrés psicológico y no responden de forma aguda a la medicación.

Así mismo, las dificultades en armonizar las variables neuroquímicas y psicológicas en la depresión podrían ser resueltas atendiendo a los ritmos circadianos, como sistema intermediador entre las variables fisiológicas y las contingencias ambientales. La alteración de los ritmos circadianos puede dar cuenta de los cambios neuroquímicos y neurovegetativos encontrados en la depresión, que su vez podrían conducir a las alteraciones afectivas, motivacionales y cognitivas características de este trastorno.

La argumentación que se está exponiendo puede ser aplicada también al fenómeno de la indefensión aprendida. Aunque la indefensión aprendida se propone como un modelo más bien de la depresión reactiva o neurótica, ésta muestra numerosas características de carácter endógeno: pérdida de peso, anorexia, retardo psicomotor, pérdida del interés sexual, pasividad, alteraciones emocionales, descenso de noradrenalina, disregulación de neurotransmisores, anormalidades hormonales, descenso del sistema inmunológico, mayor desarrollo de tumores, decremento de la longevidad, respuesta a los antidepresivos, etc. (Willner, 1991), alteraciones que, como se verá posteriormente, también pueden ser producidas mediante alteraciones en los ritmos circadianos (Healy y Williams, 1988).

Actualmente es un hecho claro que el estrés psicológico es un precursor tanto de la depresión endógena como de la reactiva. No obstante, los sucesos vitales no suelen desencadenar la depresión de tipo endógeno de forma inmediata, sino que puede transcurrir un período relativamente largo de tiempo antes de la aparición del episodio. Esto es difícil de explicar, ya que algunas veces la depresión sobreviene cuando las crisis se han resuelto.

En la teorización de la disritmia circadiana como patogénesis de la depresión, Healy y Waterhouse (1991) han propuesto un modelo teórico de la depresión endógena basado en el trabajo con cambio de horario. Existen una serie de síntomas que se solapan entre la depresión y las alteraciones que resultan de los horarios cambiantes. Tanto los viajes largos en avión como más particularmente los trabajos con horarios rotativos traen consigo alteraciones psicológicas y fisiológicas con notables similitudes con los síntomas presentes en los criterios operacionales de diagnóstico de la depresión: irritabilidad, decremento en el rendimiento físico y mental, fatiga, sueño pobre, apatía, inquietud, desasosiego, pobre apetito, alteraciones gastro-intestinales, ansiedad generalizada y una conciencia incrementada de las dificultades físicas que pueden parecer fuera de proporción respecto a las incapacidades reales presentes (Healy y Waterhouse, 1991; Reinberg y col., 1983). Hasta el momento no ha habido ningún estudio que halla tratado explícitamente la cuestión de si los sujetos con el síndrome del cambio de horario cumplen en mayor proporción los criterios diagnósticos de la depresión. No obstante, algunos estudios sugieren que las características fenomenológicas encontradas en los sujetos que presentan dificultades con el cambio rotativo de horarios podrían cumplir los criterios diagnósticos de la depresión, y que este tipo de horarios puede actuar como un factor predisponente (Healy y Waterhouse, 1991).

No obstante, existen dos importantes características que sugieren la diferenciación de ambos trastornos: a) la brevedad temporal y la moderada severidad de las alteraciones debidas a los cambios de horario y b) la ausencia de las características cognitivas de desesperación, inutilidad, culpabilidad, ideación suicida, etc. presentes en la depresión.

En cuanto al primer problema, la duración típica de los trastornos afectivos se ha fijado en torno a las 14 semanas, en comparación con los 2 a 10 días que dura el síndrome por cambios de horario. No obstante, recientemente se ha identificado el trastorno depresivo breve, que cumple todos los criterios del diagnóstico de episodio depresivo mayor pero que dura menos de dos semanas. En estudios comunitarios este trastorno supera al trastorno depresivo mayor en una proporción de 3:1 (Angst y col., 1984). En respuesta a estos estudios la reciente revisión de la CIE (Clasificación Internacional de las Enfermedades) de la OMS ha incluido este trastorno en su clasificación. La incorporación de este trastorno a los estudios epidemiológicos claramente reduce la estimación de la duración media de los episodios depresivos. Por otra parte, hay que tener en cuenta que los sujetos que toleran mal los cambios de horario pueden ser dados de baja o cambiar de puesto, lo que puede estar sesgando la muestra. Incluso en sujetos que aparentemente toleran bien durante años los cambios de horario, algunos estudios muestran que las repetidas desincronizaciones pueden conducir a alteraciones psicósomáticas relativamente permanentes (Frese y Semmer, 1986).

En cuanto a la segunda característica, una importante diferencia estriba en que en el síndrome por cambio de horario los sujetos pueden fácilmente atribuir sus alteraciones a una causa externa concreta, lo que evita la puesta en marcha de los sesgos cognitivos respecto a la atribución de responsabilidad de las incapacidades a ellos mismos, lo que les protege en cierta medida de la depresión. De esta forma, la disforia no llega a convertirse en depresión al no actuar los factores cognitivos. Es la operación de estos sesgos sobre la experiencia primaria anormal la que transforma el malestar en una presentación más típica del trastorno depresivo.

De la revisión de la literatura sobre este tema (Healy y Williams, 1988; Healy y Waterhouse, 1991; Reinberg y col., 1983; Skwart y col., 1990a; 1990b; etc.) se puede proponer un modelo teórico sobre los mecanismos por medio de los cuales el estrés psicosocial desencadena la depresión endógena (ver Figura 2). Este es un modelo tentativo y preliminar, basado en la alteración de los ritmos circadianos como patogénesis de la depresión endógena. Por ello, la exposición siguiente se va a centrar en aquellos factores relevantes para la explicación de las características diferenciales de la depresión de tipo endógeno, no tratándose otros factores que pueden ser importantes en la explicación de otros tipos de depresión. El modelo no pretende ser exclusivo; quizás podría servir para explicar sólo un subtipo de depresión o, lo que quizás sea más probable, los mecanismos descritos a continuación pudieran actuar conjuntamente con otros tipos de mecanismos ya postulados para modular el desarrollo del trastorno. Por último, no se excluye la posibilidad de que algunos tipos de depresión respondan a una patogénesis de índole cognitiva. El modelo es el siguiente:

1. Como primer paso, los sucesos vitales ocasionan un disritmia circadiana a través de dos mecanismos: directamente a través de las respuestas fisiológicas relacionadas con el estrés e indirectamente por medio de la alteración de las rutinas cotidianas.

Respecto al primer mecanismo, los sucesos vitales, a través de los distintos sistemas de respuesta fisiológicos conocidos del estrés (Sistema Nervioso Autónomo, Eje Simpático-Adrenomedular, Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenocortical, Tiroides, etc.), producen una reactividad psicofisiológica y hormonal con consecuencias a varios niveles (p. ej., cambios en la activación, tanto periférica como central, en el sistema inmunológico, etc.). Esta reactividad fisiológica actúa a modo de una homeostasis reactiva que entra en conflicto con la homeostasis predictiva ligada al sistema circadiano. Si las respuestas fisiológicas asociadas al estrés perduran y/o son lo suficientemente intensas, pueden acabar por alterar o reducir la organización y estructuración de las funciones biológicas (la capacidad de variación organizada) que aporta el sistema circadiano.

Respecto al segundo mecanismo, la vida cotidiana está organizada en esquemas de rutinas y subrutinas, tanto de carácter personal como interpersonal, que nos proporcionan una especie de horario de contingencias para guiar nuestra actividad diaria. Los sucesos o cambios vitales, dadas sus consecuencias desorganizadoras, pueden actuar alterando la organización y el esquema de estas rutinas cotidianas. Esto podría explicar por qué sucesos vitales de naturaleza positiva (nacimiento de un hijo, ascenso en el trabajo, mudanza a una nueva casa, etc.) son capaces de desencadenar síntomas depresivos (aunque a nivel cognitivo estas personas no se conceptualizan a sí mismas como deprimidas). La razón estaría en que la adaptación necesaria a los mismos conlleva una ruptura de rutinas y, como consecuencia, deterioran el sentido de la predictibilidad. Se produce también una alteración de las relaciones entre las variables fisiológicas (fases internas de los ritmos circadianos) y las contingencias externas (rutinas), algunas de las cuales actúan como sincronizadores o reguladores circadianos. En este sentido, existe evidencia de la alteración de las rutinas sociales en sujetos que desarrollan depresión tras sucesos vitales estresantes.

También es posible postular una cierta interacción sinérgica entre los dos mecanismos anteriores, en el sentido de que las respuestas fisiológicas relacionadas con el estrés pueden facilitar la alteración de las rutinas (p. ej., sueño) y que a su vez este último mecanismo aumente dichas respuestas del estrés.

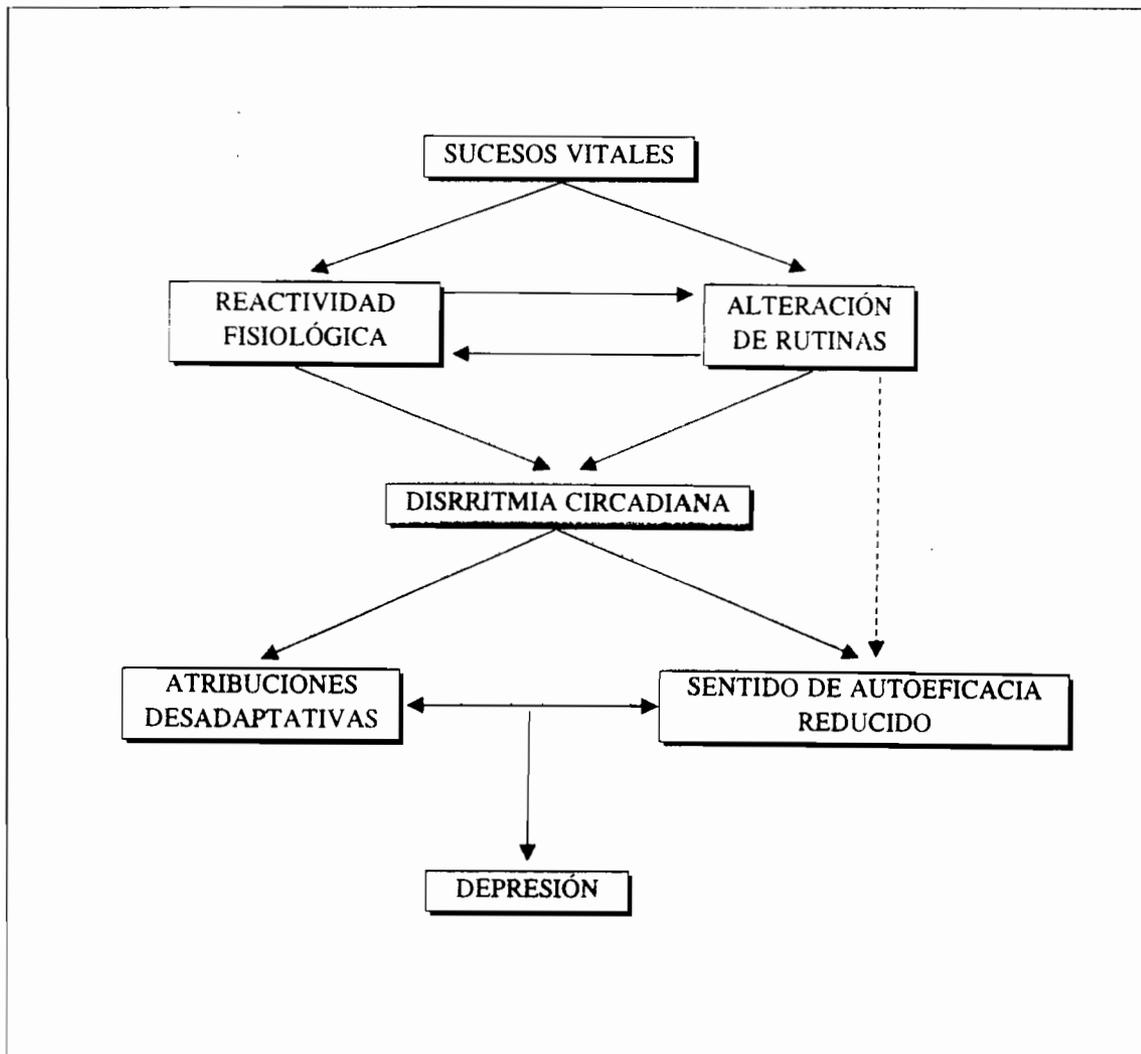


Figura 2. Modelo teórico de la depresión endógena basado en la alteración de los ritmos circadianos

Algunas observaciones apuntan a que las manipulaciones ligadas a la indefensión aprendida inducen alteraciones en los ritmos circadianos (Healy y Williams, 1988), tales como: desincronizaciones de los ritmos circadianos; desarrollo de ciclos de 48 horas; la extinción de las respuestas emocionales alteradas se acelera con la inversión del ciclo luz-oscuridad, teniendo esta manipulación un efecto antidepresivo; etc. Experimentos diseñados explícitamente para valorar los efectos sobre los ritmos circadianos han comprobado que el procedimiento de la indefensión aprendida induce alteraciones circadianas en los animales sometidos a dicha manipulación (Skwart y col., 1990a; 1990b).

Algunas variables de personalidad se relacionan con una mayor predisposición para sufrir alteraciones circadianas tras viajes largos, cambios de horarios laborales, periodos de estrés, etc. Este es el caso de las dimensiones del modelo de Eysenck neuroticismo y extraversión.

En cuanto a la primera, es conocido que los sujetos con altos niveles de neuroticismo se adaptan peor a situaciones como viajes largos y cambios de horario, estando más predispuestos a desarrollar depresión de intensidad clínica (Bohle y Tilley, 1989). Esto puede ser debido a su mayor reactividad emocional, una recuperación más lenta en la normalización de los índices fisiológicos después del cambio de fase, la alteración de las percepciones subjetivas de salud, etc. En cuanto a la segunda dimensión, los sujetos extravertidos se adaptan con mucha mayor facilidad a los cambios de fase que los sujetos introvertidos que, dada su facilidad para condicionarse y su dificultad para la extinción (en este caso de las experiencias de condicionamiento que conectan sus ritmos circadianos con experiencias concretas de cambio temporal) están más predispuestos a sufrir disrritmias circadianas (Eysenck, 1981).

2. En segundo lugar, es un hecho conocido que la disrritmia circadiana acarrea consecuencias a nivel neurovegetativo y neuropsicológico, causando una debilidad fisiológica similar a la de la depresión endógena y la indefensión aprendida, con síntomas de disforia, pérdida de peso, anorexia, falta de energía e irritabilidad (Reinberg y col., 1983).

La alteración de los ritmos circadianos conduce a déficits motivacionales. Es típica la presencia de un estado funcional caracterizado por pobre atención, pérdida de energía e interés y pensamientos rumiativos, una de las características distintivas de la depresión (Healy y Waterhouse, 1991; Reinberg y col., 1983). Estos síntomas se pueden interpretar según el bien conocido modelo que relaciona la activación-arousal y la eficacia-rendimiento. En este sentido, existe abundante evidencia que relaciona el ritmo circadiano del arousal con el ritmo circadiano de la temperatura corporal que, como se ha visto anteriormente, está disminuido de amplitud en la depresión. También hay que tener muy en cuenta el esfuerzo requerido para conseguir superar los eventos vitales estresantes (y aún las actividades cotidianas) y el costo de ese esfuerzo. Según el modelo anterior, el costo por unidad de esfuerzo varía según el nivel energético de la persona. De esta forma, el esfuerzo requerido para superar un problema puede ser normal, pero el comportamiento puede no iniciarse debido a que el nivel energético de la persona puede hacer ver ese esfuerzo como muy costoso. Derivado de lo anterior, pequeños cambios en el nivel energético podrían generar importantes cambios en la conducta, facilitando la explicación del amplio rango de severidades clínicas.

En resumen, la disrritmia circadiana ocasiona un estado de debilidad fisiológica con consecuencias a nivel cognitivo (p. ej., la falta de una correcta activación dificulta el funcionamiento de los centros superiores de control, alterando la atención, precipitando subrutinas de comportamiento y pensamientos automáticos no controlados, etc.) y emocional (p. ej., falta de apetito, alteraciones de la sexualidad, disforia, irritabilidad, etc.).

3. Como tercer paso, la disrritmia circadiana actúa reduciendo el sentido de maestría o autoeficacia, estimulando la puesta en marcha de atribuciones desadaptativas.

La disrritmia (p. ej., alteración del sueño, apetito, sexualidad, enlentecimiento de las funciones motoras, surgimiento de pensamientos y recuerdos negativos, etc.) introduce un aspecto de no contingencia en áreas del funcionamiento personal íntimo, precipitando un estado de impredecibilidad y desconcierto en el funcionamiento personal (Healy y Williams, 1988). Así mismo, altera procesos que previamente ocurrían automáticamente, por lo que constituye un estímulo aversivo (p. ej., fallo en el funcionamiento sexual, concentración, sueño, apetito, etc.). Este estado estimula un sentimiento de indefensión y pérdida de autoestima basado en una evaluación del funcionamiento actual en comparación con el funcionamiento anterior en las mismas áreas.

De la misma forma, el sentido de maestría y autoeficacia suele conllevar el manejo apropiado de las rutinas cotidianas. El fallo en el control de estas rutinas es una fuente importante de malestar, que puede hacer las interacciones sociales y medioambientales cotidianas desagradables.

Una importante diferencia entre la depresión reactiva y la depresión endógena es que en la primera se observa una estrecha relación entre el estado anímico y estresores identificables, algo que no ocurre en la segunda. En la depresión endógena el trastorno puede ser visto como inexplicable, donde es difícil relacionar el estado de humor con una situación premórbida, dando la impresión de ausencia de factores precipitantes o de que no existe relación entre la severidad de éstos y la severidad de la depresión.

La pérdida de energía e interés asociada a la alteración circadiana puede fomentar pensamientos disfuncionales y desmoralizantes, desencadenados por la falta de energía para llevar a cabo tareas normales. El origen de estas alteraciones es oscuro para el que las sufre y para las personas cercanas. Por ello, el juicio de lo que representan se hace bajo más incertidumbre y esto hace que sea más probable que se movilicen los sesgos cognitivos característicos de la depresión (p. ej., atribuciones internas, estables y globales). A su vez, la puesta en marcha de estos sesgos cognitivos favorece una mayor disminución en los sentimientos de autoestima y autoeficacia, produciéndose una interacción a modo de círculo vicioso entre ambos elementos. Por ello, la depresión podría comenzar como un trastorno de intensidad moderada, y desarrollarse posteriormente en una forma más severa y crónica con la puesta en marcha de las distorsiones cognitivas. Un factor primordial en todo este proceso es la interpretación negativa del propio estado interno, de modo que cuando la gente es capaz de atribuir las alteraciones emocionales a factores específicos, los problemas subsiguientes son menos generalizados (p. ej., viajes largos en avión, cambios de horario en el trabajo, etc.).

En ausencia de una causa externa claramente comprensible, los problemas derivados de la disritmia es más probable que sean atribuidos a disposiciones personales. De esta forma, la reacción cognitiva, más que la patología circadiana, puede ser la que determine la cronicidad y severidad del trastorno depresivo.

El humor deprimido activa diferencialmente conceptos globales autodevaluativos en sujetos que han padecido previamente depresión (Teasdale y Dent, 1987). Estos procesos cognitivos funcionan a modo de actitudes disfuncionales que pueden transformar un episodio moderado y transitorio de depresión en uno más persistente y severo. En base a estos datos se podría predecir que los sujetos que han tenido episodios previos de depresión tolerarán con mayor dificultad las alteraciones circadianas (pondrán en marcha las atribuciones desadaptativas con mayor probabilidad) que los sujetos que nunca han estado afectados de depresión.

4. Por último, la puesta en marcha de los sesgos cognitivos anteriores conduce a un estado de desmoralización y finalmente a la depresión. Es la operación de los sesgos cognitivos lo que transforma el estado de disforia en un estado de depresión. Por el funcionamiento de estos mismos sesgos podría ser también previsible que la desmoralización persista algún tiempo después de que las alteraciones primarias hayan desaparecido. En este sentido, es un dato clínico común que la respuesta a los antidepresivos de facetas como el sueño y el apetito se produce a las 2 o 3 semanas de tratamiento, mientras que las alteraciones en la autoestima y la autoconfianza tardan más tiempo en mejorar.

Conclusiones

La hipótesis circadiana parece verificarse claramente en la depresión de invierno, donde los efectos antidepresivos producidos por la exposición a luz han sido ampliamente replicados. En cuanto a la depresión endógena, los efectos terapéuticos de la fototerapia no están claros, requiriéndose investigación adicional. Sin embargo, la cronoterapia sí parece producir efectos antidepresivos significativos, aunque la transitoriedad de los mismos al retornar al horario normal del sujeto y el trastorno que supone en los horarios de vida normales para sujetos no hospi-

talizados limita claramente su utilización. Quizás el hallazgo con mayores posibilidades de repercutir en la práctica clínica en la depresión endógena sea el de la interacción sinérgica entre la cronoterapia y las drogas antidepresivas. Con un único tratamiento de avance de fase del ciclo sueño-vigilia se podría potenciar la actividad de los fármacos antidepresivos, tanto para que la latencia en la aparición de sus efectos terapéuticos fuese menor como para que dichos efectos se mantuvieran durante periodos más largos de tiempo, sin olvidar la posibilidad de actuar sobre pacientes que no responden o responden pobremente a la terapia farmacológica. A nivel teórico, la alteración de los ritmos circadianos puede constituir un firme candidato como patogénesis de la depresión endógena, aportando un mecanismo para explicar el papel de los sucesos vitales en la precipitación de este tipo de depresión.

Referencias

- Amat, J. y Torres, A. (1993). Circannual rhythm in the effects of stress on the humoral immune response of the rat. *Neuroscience Letters*, 160, 190-192.
- Angst, J. y Dobler, A. (1984). The Zurich study-diagnosis of depression. *European Archives of Psychiatric and Neurological Science*, 234, 13-37.
- Arendt, J. (1987). Chronobiology of melatonin. *ISI Atlas of Science: Pharmacology*, 1, 257-261.
- Bohle, P. y Tilley, A.J. (1989). The impact of night work on psychological well-being. *Ergonomics*, 32, 1089-1099.
- Candito, M. y col. (1989). Plasma norepinephrine during a phase-advance process in depression. *Biological Amines*, 6, 59-64.
- Cauter, E.V. y Turek F.W. (1986). Depression: a disorder of timekeeping?. *Perspectives in Biology and Medicine*, 29, 510-519.
- Czeisler, C.A., Allan, J.S., Strogatz, S.H., Ronda, J.M., Sánchez, R., RRos, C.D., Freitag, W.O., Richardson, G.S. y Kronauer, R.E. (1986). Bright light resets the human circadian pacemaker independent of the timing of the sleep-wake cycle. *Science*, 233, 667-671.
- Czeisler, C.A., Moore-Ede, M.C. y Coleman, R.M. (1982). Rotating shift work schedules that disrupt sleep are improved by applying circadian principles. *Science*, 217, 460-463.
- Czeisler, C.A., Weitzman, E.D., Moore-Ede, M.C., Zimmerman, J.C. y Knauer, R.S. (1980). Human sleep: its duration and organization depend on its circadian phase. *Science*, 210, 1264-1267.
- David, M.M., MacLean, A.W., Knowles, J.B. y Coulter, M.E. (1991). Rapid eye movement latency and mood following a delay of bedtime in healthy subjects: Do the effects mimic changes in depressive illness?. *Acta Psychiatrica Scandinava*, 84, 33-39.
- Eysenck, H.J. (1981). General features of the model. En: H.J. Eysenck (Ed.), *A model for personality*. BerlRn: Springer-Verlag.
- Frese, M. y Semmer, N. (1986). Shiftwork stress and psychosomatic complaints: a comparison between workers in different shiftwork schedules, non-shiftworkers and former shiftworkers. *Ergonomics*, 29, 99-114.
- Hakim, K. y Salinas, E.O. (1990). Sleep and seasonal affective disorder. *Annual Psychiatry*, 5, 311-313.
- Haug, H.J. y Fahndrich, E. (1990). Diurnal variations of mood in depressed patients in relation to severity of depression. *Journal of Affective Disorders*, 19, 37-41.
- Healy, D. y Waterhouse, J.M. (1991). Reactive rhythms and endogenous clocks. *Psychological Medicine*, 21, 557-564.
- Healy, D. y Williams, J.M. (1988). Dysrhythmia, dysphoria, and depression: The interaction of learned helplessness and circadian dysrhythmia in the pathogenesis of depression. *Psychological Bulletin*, 103, 163-178.
- Hill, M.A. (1992). Light, circadian rhythms, and mood disorders: A review. *Annals of Clinical Psychiatry*, 4, 131-146.
- Hofman, M.A. y Swaab, D.F. (1992). The human hypothalamus: Comparative morphometry and photoperiodic influences. *Progress in Brain Research*, 93, 133-149.
- Honma, K.I., Honma, S., Kohsaka, M. y Fukuda, N. (1992). Seasonal variation in the human circadian rhythm: Dissociation between sleep and temperature rhythm. *American Journal of Physiology, Regulation, Integrative and Comparative Physiology*, 262, R885-R891.
- Hoofdakker, R.H. y Beersma, D. (1985). On the explanation of short REM latencies in depression. *Psychiatric Research*, 16, 155-163.
- Kasper, S. y col. (1989a). Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior: A telephone survey of Montgomery County, Maryland. *Archives of General Psychiatry*, 46, 823-833.
- Kasper, S. y col. (1989b). Phototherapy in individuals with and without subsyndromal seasonal affective disorder. *Archives of General Psychiatry*, 46, 837-844.
- Kripke, D.F. (1985). Therapeutic effects of bright light in depressed patient. En: Annals New York Academy of Sciences, *Biological and Medical effects of Light* (453), 270-281.
- Kripke, D.F. y col. (1989). Phototherapy for non-seasonal major depressive disorder. En: N.E. Rosenthal y M.

- Blehar (Eds.), *Seasonal Affective Disorder and Phototherapy* Nueva York: Guilford Press.
- Kupfer, D.J., Reynolds, C.F., Grochocinski, V.J., Ulrich, R.F. y McEachran, A. (1986). Aspects of short REM latency in affective states: a revisit. *Psychiatric Research*, 17, 49-59.
- Lauer, C.J. y col. (1995). In quest of identifying vulnerability markers for psychiatric disorders by all-night polysomnography. *Archives of General Psychiatry*, 52, 145-153.
- Lewy, A.J., Sack, R.L., Miller, L.S. y Hoban, T.M. (1987). Antidepressant and circadian phase-shifting effects of light. *Science*, 235, 352-354.
- Lewy, A.J., Sack, R.L. y Singer C.M. (1985). Bright light, melatonin, and biological rhythms: Implication for the affective disorders. *Psychopharmacological Bulletin*, 21, 3, 368-372.
- Lewy, A.J., Wehr, T.A., Goodwin, F.K., Newsome, D.A. y Markey, S.P. (1980). Light suppresses melatonin secretion in human. *Science*, 210, 1267-1269.
- Matthews, C.D., Guerin, M.V. y Deed, J.R. (1993). Melatonin and photoperiodic time measurement: Seasonal breeding in the sheep. *Journal of Pineal Research*, 14, 105-116.
- Moore-Ede, M. (1986). Physiology of the circadian timing system: predictive versus reactive homeostasis. *American Journal of Physiology*, 250, R735-R752.
- Partonen, T. (1994). Involvement of melatonin in winter depression. *Medicine Hypotheses*, 43, 165-166.
- Poland, R.E., McCracken, J.T., Lutchmansingh, P. y Tondo, L. (1992). Relationship between REM sleep latency and nocturnal cortisol concentrations in depressed patients. *Journal of Sleep Research*, 1, 54-57.
- Ralph, M. y Menaker, M. (1986). Effects of diazepam on circadian phase advances and delays. *Brain Research*, 372, 405-408.
- Reinberg, A., Vieux, N., Andlauer, P. y Smolensky, M. (1983). Tolerance to shift work: A chronobiological approach. *Advances in Biological Psychiatry*, 11, 35-47.
- Reiter, R.J. (1994). Melatonin: Multifaceted messenger to the masses. *Laboratory Medicine*, 25, 438-443.
- Riemann, D., Wiegand, M. y Berger, M. (1991). Are there predictors for sleep deprivation response in depressed patients?. *Biological Psychiatry*, 29, 707-710.
- Rosenthal, N.E., Sack, D.A., James, S.P., Parry, B.L., Mendelson, W.B., Tamarkin, L. y Wehr, T.A. (1985). Seasonal affective disorder and phototherapy. En: *Annals New York Academy of Sciences, Biological and Medical effects of Light (453)*, 260-269.
- Rosenthal, N.E. y col. (1993). A multicenter study of the light visor for seasonal affective disorder: No difference in efficacy found between two different intensities. *Neuropsychopharmacology*, 8, 151-160.
- Rosenthal, N.E. y Wehr, T.A. (1987). Seasonal affective disorders. *Psychiatric Annals*, 17, 50-56.
- Rosenwasser, A.M. y Adler, N.T. (1986). Structure and function in circadian timing system: evidence for multiple coupled circadian oscillators. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 10, 431-448.
- Rovescalli, A.C. y col. (1989). Effect of different photoperiod exposure on [(3)H]mipramine binding and serotonin uptake in the rat brain. *Journal of Neurochemistry*, 52, 507-514.
- Saarela, S. y Reiter, R.J. (1994). Function of melatonin in the thermoregulatory processes. *Life Sciences*, 54, 295-311.
- Sack, D.A., Numberger, J., Rosenthal, N.E., Ashburn, E. y Wehr, (1985). Potentiation of antidepressant medications by phase advance of the sleep-wake cycle. *American Journal of Psychiatry*, 142, 606-608.
- Siever, L.J. y Davis, K.L. (1985). Overview: Toward a dysregulation hypothesis of depression. *American Journal of Psychiatry*, 142, 1017-1031.
- Souetre, E., Salvati, E., Candito, M. y Darcourt, G. (1991). Biological clocks in depression: Phase-shift experiments revisited. *European Psychiatry*, 6, 21-29.
- Souetre, E. y col. (1988). Endocrine circadian rhythms in depression and remission. *Psychiatry and Psychobiology*, 3, 19-27.
- Souetre, E. y col. (1989). Circadian rhythms in depression and recovery: Evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. *Psychiatric Research*, 28, 263-278.
- Souetre, E., Salvati, E., Pringuey, D., Plasse, Y., Savelli, M. y Darcourt, G. (1987). Antidepressant effects of the sleep/wake cycle phase advance. *Journal of Affective Disorders*, 12, 41-46.
- Southmayd, S.E., Cairns, J. y David, M.M. (1991). Sleep disturbance in depression reconsidered. *Canadian Journal of Psychiatry*, 36, 366-373.
- Stevens, J.R., Livermore, A.A. y Fellman, J. (1982). Loss of eye movements abolishes light entrainment of circadian mesolimbic catechol excitability: A function for REM?. *Life Sciences*, 30, 495-501.
- Stewart, K.T. y col. (1990a). Circadian rhythmicity and behavioral depression: I. Effects of stress. *Physiology and Behavior*, 48, 149-155.
- Stewart, K.T. y col. (1990b). Circadian rhythmicity and behavioral depression: II. Effects of lighting schedules. *Physiology and Behavior*, 48, 157-164.
- Szuba, M.P., Yager, A., Guze, B.H., Allen, E.M. y Baxter, L.R. (1992). Disruption of social circadian rhythms in major depression: A preliminary report. *Psychiatric Research*, 42, 221-230.
- Teasdale, J.D. y Dent, J. (1987). Cognitive vulnerability to depression: an investigation of two hypotheses. *British Journal of Clinical Psychology*, 26, 113-126.
- Terman, M. y col. (1988). Response of the melatonin cycle to phototherapy for seasonal affective disorder. *Journal of Neural Transmission*, 72, 147-165.
- Terman, M. y col. (1989). Light therapy for seasonal affective disorder: A review of efficacy. *Neuropsychopharmacology*, 2, 1-22.
- Tsujimoto, T. y col. (1990). Circadian rhythms in inpatients with various mental disorders. *Journal of Affective Disorders*, 18, 199-210.
- Turek, F.W. (1985). Circadian neural rhythms in mammals. *Annual Review of Physiology*, 47, 49-64.

- Voderholzer, U. y col. (1993). Profiles of spontaneous 24-hour and stimulated growth hormone secretion in male patients with endogenous depression. *Psychiatric Research*, 47, 215-227.
- Weaver, D.R., Stehle, J.H., Stopa, E.G. y Reppert, S.M. (1993). Melatonin receptors in human hypothalamus and pituitary: Implications for circadian and reproductive responses to melatonin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 76, 295-301.
- Wehr, T.A., Sack, D.A. y Rosenthal, N.E. (1986). Phototherapy of seasonal affective disorder. *Archives of General Psychiatry*, 43, 58-63.
- Wehr, T.A. y col. (1993). Conservation of photoperiod-responsive mechanisms in humans. *American Journal of Physiology, Regulation, Integrative and Comparative Physiology*, 265, R846-R857.
- Wehr, T.A. y Wirz-Justice, A. (1979). Phase advance of the sleep-wake cycle as an antidepressant. *Science*, 206, 710-713.
- Wiegand, M., Riemann, D., Schreiber, W., Lauer, C.J. y Berger, M. (1993). Effects of morning and afternoon naps on mood after total sleep deprivation in patients with major depression. *Biological Psychiatry*, 33, 467-476.
- Willner, P. (1991). Animal models as simulations of depression. *Trends in Pharmacological Sciences*, 12, 131-136.
- Winfrey, A.T. (1986). Benzodiazepines set the clock. *Nature*, 321, 114-115.