

ACTUALIZACION POR TEMAS

Hallazgos polisomnográficos en los pacientes deprimidos y su correlación neurobioquímica

Dr. Rafael J. Salín Pascual*

En los últimos años se han tratado de correlacionar los aspectos neurobioquímicos, las enfermedades neuropsiquiátricas y las funciones de las diferentes áreas del sistema nervioso central (SNC). Este enfoque, aparentemente reduccionista, intenta diseccionar los fenómenos neurobiológicos para luego tratar de hacer una integración que abarque desde los niveles moleculares, celulares, de aparatos y de sistemas, hasta el nivel de la persona, la familia y la sociedad (6).

Es normal que ante un cuadro clínico psiquiátrico, todos los niveles biopsicobiológicos se vean comprometidos. Pero: ¿qué tan comprometida está cada función y qué tan valioso es este elemento para distinguir diferentes cuadros clínicos? Son preguntas que hay que resolver utilizando como paradigmas las funciones del mismo SNC. Este es el caso del estudio de las características fisiológicas del sueño en los pacientes deprimidos. En este trabajo describiré algunos de los hallazgos polisomnográficos más recientes en estos pacientes y las hipótesis neurobioquímicas que tratan de apoyarlos.

A nivel popular se sabe que los individuos con problemas médicos y psiquiátricos tienen dificultades para dormir. Sin embargo, sólo hasta este siglo se han podido hacer valoraciones más objetivas en esta área gracias a la ayuda del electroencefalógrafo y a los registros de sueño de toda la noche. Si bien el registro eléctrico de la actividad cerebral se inició en el siglo pasado (Caton, 1875), no fue sino hasta 1929 cuando Hans Berger aplicó la técnica de registro EEG en humanos. En la década 1920-1930, el grupo de la Universidad de Chicago, encabezado por el profesor Nathaniel Kleitman, desarrolló una línea de investigación en la cual se estudiaron aspectos de la ontogenia del sueño en humanos y, en general, contribuyó a la estandarización electroencefalográfica de los estudios de sueño que desembocaron en el descubrimiento histórico de la fase de movimientos oculares rápidos (MOR), efectuada por Eugene Aserinsky en 1953 (2).

El primer trabajo reportado en un grupo de pacientes deprimidos a quienes se les estudió en registros electroencefalográficos de toda la noche, fue anterior al descubrimiento de la fase MOR. En 1946, el grupo de Díaz-Guerrero, Gottlieb y Knott (5) reportó lo siguiente en seis pacientes deprimidos que no habían recibido tratamiento previo y cuyas edades promedio estaban

por debajo de los 40 años: "Los trastornos del sueño de los pacientes con psicosis maniaco-depresiva, tipo depresivo, se caracterizan no sólo por la dificultad para iniciar el sueño, sino también por frecuentes despertares tempranos y por tener sueño ligero durante gran parte de la noche, con oscilaciones frecuentes de un nivel a otro de sueño". Este grupo concluía que los pacientes deprimidos padecían alteraciones en la eficiencia del sueño y en su continuidad. Estas conclusiones fueron de gran utilidad como una aproximación inicial al estudio del sueño en los pacientes deprimidos.

Posteriormente se efectuaron otros estudios hipnográficos en pacientes deprimidos, en los que se observó una gran variabilidad de resultados (16). Esto se debió a varios factores, entre los cuales se cuentan la falta de criterios diagnósticos adecuados para seleccionar a los pacientes; las deficiencias técnicas y la falta de estandarización de los métodos de clasificación de los registros electroencefalográficos, así como a las variaciones en los métodos empleados en el análisis estadístico.

En la mayoría de los estudios efectuados hasta 1972 se observa, en forma constante, las siguientes características: sueño fragmentado, corto y superficial; despertares tempranos matutinos y disminución del sueño Delta (estadios 3 y 4). Pero, además, un grupo de investigadores apoyaba un patrón de sueño disminuido en los pacientes deprimidos, mientras que otros grupos sostenían que los pacientes deprimidos dormían de más. Es decir, se observaron dos estilos de sueño en los deprimidos: hipersomnia e hiposomnia.

En 1972, Detre y cols. (4) pudieron observar, mediante un cuestionario de hábitos de sueño, que los pacientes deprimidos bipolares dormían más tiempo que los unipolares y, sin embargo, los primeros seguían experimentando somnolencia diurna. Kupfer y cols. (12) encontraron que en los EEG de los deprimidos bipolares había un mayor porcentaje de sueño efectivo, con mayor cantidad de fase no-MOR (estadio 2) que en los pacientes hiposomnes. Se efectuó una extrapolación a los datos clínicos, observándose que los pacientes que presentaban hiposomnia también tenían mayor grado de ansiedad (Depresión Mayor Agitada $\pm$ RDC *) con aumento de la actividad psicomotriz y que, por otra parte, los pacientes con hipersomnia presentaban mayor grado de inhibición psicomotriz (Depresión Mayor Inhibida-RDC) (20). Stonehill y Crisp (21) observa-

* Instituto Mexicano de Psiquiatría y Unidad de Investigaciones Cerebrales (INNN).

* Research Diagnostic Criteria.

ron que en 375 pacientes psiquiátricos deprimidos externos había una relación entre depresión, ganancia/pérdida de peso y patrones de sueño: la hiposomnia se relaciona con sueño fragmentado, con despertares tempranos y con sueño poco eficiente, siendo estos pacientes los que tienden a perder peso. Por otra parte, si el sueño es de mayor duración, con despertares tardíos y se permanece más tiempo en la cama, entonces se relaciona con un aumento de peso. En estas aproximaciones preliminares a la fenomenología de la depresión y el sueño, se intenta diferenciar las entidades psiquiátricas para clasificarlas.

Acortamiento de la latencia MOR

Este dato, que se refiere al acortamiento del periodo que va de la iniciación del sueño (estadio 1) a la aparición del primer MOR, había sido reportado en forma contradictoria en estudios anteriores al que publicó Kupfer y su grupo en 1972 (11). Basándose en una selección cuidadosa de sus pacientes, estos autores observaron congruencia en sus datos, reportando que en 35 pacientes deprimidos se había presentado un acortamiento de la latencia MOR, además de los datos antes indicados: despertares nocturnos frecuentes, disminución del sueño Delta, despertares tempranos matutinos y aumento del estadio 1. Sin embargo, el dato más constante en todos sus pacientes fue el mencionado acortamiento de latencia MOR. Además, se correlacionó este dato con el grado de depresión: los 35 pacientes de este trabajo se dividieron en dos grupos: los que tenían depresión moderada (N;19) y los que tenían depresión severa, o sea que eran psicóticos (N;17), observándose que estos últimos tenían un acortamiento mayor de latencia MOR.

En una revisión que publicó el grupo de Kupfer (13) en 1978, acerca de 95 pacientes deprimidos, estudiados en un periodo que iba de 1973 a 1978, se propone que el acortamiento de la latencia MOR puede ser considerado como un marcador biológico de la depresión. Lo anterior se basa en lo siguiente:

1. Está presente en la mayoría de los pacientes deprimidos, unipolares o bipolares, que no han tomado drogas.

2. Ha sido observado en pacientes que sufren de manía, esquizofrenia esquizoafectiva o esquizofrenias con características afectivas importantes.

3. Es un dato persistente que se encuentra presente en los pacientes hasta la remisión de la sintomatología depresiva, ya sea espontáneamente, por efecto de los fármacos antidepresivos o por el uso de la terapia electroconvulsiva (TEC).

4. Es independiente de la edad, de las drogas usadas y de los cambios en los otros parámetros del sueño.

5. Ha sido observado tanto en pacientes deprimidos hospitalizados como en los que se manejan en la consulta externa.

6. Es refractario a las condiciones del laboratorio de sueño.

A los 95 pacientes de este estudio se les reasignó una categoría diagnóstica con base en el RDC (*Research Diagnostic Criteria*) (Spitzer y cols., 1978) (20), obteniendo así un grupo de 47 pacientes con depresión mayor primaria y 48, con depresión mayor secundaria. El dato clínico fundamental para separar a estos dos grupos era que en el primer grupo existiera ausencia de enfermedad psiquiátrica o médica asociada a la depresión. Este grupo se subdividió, a su vez, en psicóticos (N;17) y no psicóticos (N;30). En el segundo grupo se encontraban pacientes con enfermedad médica asociada (N;18) (trastornos tiroideos, epilepsia del lóbulo temporal, miastenia *gravis*, hipoglicemia, etc.) y con alteraciones psiquiátricas (N;30) (Alcoholismo, alteraciones obsesivocompulsivas, fobias, Síndrome de Briquet, personalidad antisocial, etc.). Además se contó con un grupo de voluntarios sanos divididos por edad y sexo.

Al comparar a los 95 pacientes deprimidos con el grupo control se observó que podían separarse ambos grupos en base a los siguientes datos:

1. Prolongación de la latencia del sueño.
2. Permanecer dormido durante menos tiempo.
3. Sueño menos efectivo.
4. Mayor porcentaje de estadio I.
5. Disminución del sueño Delta.
6. Acortamiento de latencia MOR (ver anexo*)

Las diferencias que se encontraron en los grupos de depresión mayor primaria (DMP) y depresión mayor secundaria (DMS) fueron:

1. Acortamiento de la latencia MOR: 36.6 min en DMP contra 72.3 min en DMS ($p < .001$).

2. Mayor porcentaje MOR: 21.7% en DPM contra 17.8% en DMS ($p < .001$).

3. Mayor porcentaje de actividad MOR: 126.3 unidades en DMP contra 83.8 unidades en DMS (unidades de actividad MOR) ($p < .001$).

4. Alteraciones en la eficiencia del sueño: 74.7% DMP contra 82.2% DMS ($p < .001$).

Con los parámetros "acortamiento de la latencia MOR" y "actividad MOR" es posible diferenciar ambos grupos con un 81% de confiabilidad ($X^2 = 43.6$; $p < .001$ y $Kappa = .64$).

Entre los grupos de pacientes psicóticos y no psicóticos, encontramos que los datos polisomnográficos del primer grupo eran:

1. Disminución de la eficiencia del sueño ($p < .001$).
2. Menor tiempo de sueño efectivo (TSE) ($p < .05$).
3. Mayor número de despertares tempranos matutinos ($p < .05$).
4. Menor cantidad de sueño MOR y menor porcentaje de sueño Delta ($p < .005$).

Tabla 1

CARACTERISTICAS EEG DEL SUEÑO DE PACIENTES CON DEPRESION PRIMARIA Y SECUNDARIA*

	Depresión Primaria (N = 47)	Depresión Secundaria (N = 48)	Probabilidad
<i>Continuidad del sueño</i>			
Latencia del sueño (min)	49.0±6.8	45.0±5.9	NS**
Despertares tempranos matutinos (min)	19.7±4.2	6.1±2.3	<.01
Despertares (min)	37.1±5.7	22.5±4.6	<.05
Tiempo de permanencia en sueño (min)	304.4±8.8	336.2±8.3	<.01
Despertar/tiempo de permanencia en sueño (%)	14.3±2.6	8.1±2.0	<.05
TPS/tiempo total de registro	74.7±2.3	82.2±1.9	<.01
<i>Arquitectura de sueño</i>			
Porcentaje de estadio 1 de sueño	11.0±1.03	9.3±0.70	NS**
Porcentaje de estadio 2 de sueño	63.7±3.2	67.5±2.9	NS**
Porcentaje de sueño Delta	2.8±0.53	4.4±0.98	NS**
Porcentaje de estadio MOR (1o.)	21.7±0.77	17.8±0.82	<.01
Porcentaje de estadio MOR (2o.)	1.0±0.20	1.0±0.24	NS**
<i>Mediciones MOR</i>			
Latencia MOR (min)	38.6±3.2	72.3±4.3	<.001
Actividad MOR (unidades)	126.3±7.9	83.8±8.0	<.001
Actividad MOR/TPS	0.43±0.03	0.24±0.02	<.001
Actividad MOR/tiempo MOR	1.95±0.09	1.31±0.08	<.001

* Tomada de: KUPFER Y COLS: *Depressive patients and the sleep laboratory En: Sleeping and Walking Disorders. Christian Guilleminault (Ed.) Capítulo XI: 245-261, 1982.*

** NS - no significativo.

Tabla 2

CARACTERISTICAS EEG DEL SUEÑO DE PACIENTES CON DEPRESION PRIMARIA: PSICOTICOS Y NO-PSICOTICOS*

	Deprimidos Psicoticos (N = 17)	Deprimidos No-Psicoticos (N = 30)	Probabilidad
<i>Continuidad de sueño</i>			
Latencia de sueño (min)	64.82± 14.5	40.00±6.4	NS**
Despertares matutinos tempranos (min)	31.11±8.1	13.20±4.5	<.05
Despertar	54.18±11.0	27.40±5.7	NS**
Tiempo de permanencia en sueño (min)	278.59± 14.6	319.07± 10.2	<.05
Despertar/tiempo de permanencia (%) en sueño	21.51±5.5	10.19±2.5	NS**
TSA/periodo total de registro	64.87±3.5	80.28±2.6	<.001
<i>Arquitectura de sueño</i>			
Porcentaje de estadio 1 de sueño	13.64±2.4	9.48±0.8	NS**
Porcentaje de estadio 2 de sueño	63.7±2.8	63.7±2.0	NS**
Porcentaje de sueño Delta	1.68±0.39	2.93±0.8	<.05
Porcentaje de estadio MOR (1o.)	19.61±1.4	22.95±0.9	<.05
Porcentaje de estadio MOR (2o.)	1.38±0.40	0.82±0.2	NS**
<i>Mediciones MOR</i>			
Latencia MOR (min)	36.29±5.3	39.97±4.1	NS**
Actividad MOR (Unidades)	113.76±13.4	133.40±9.7	NS**
Actividad MOR/TPS	0.42±0.04	0.44±0.3	NS**
Actividad MOR/Tiempo MOR	2.10±0.20	1.87±0.1	NS**

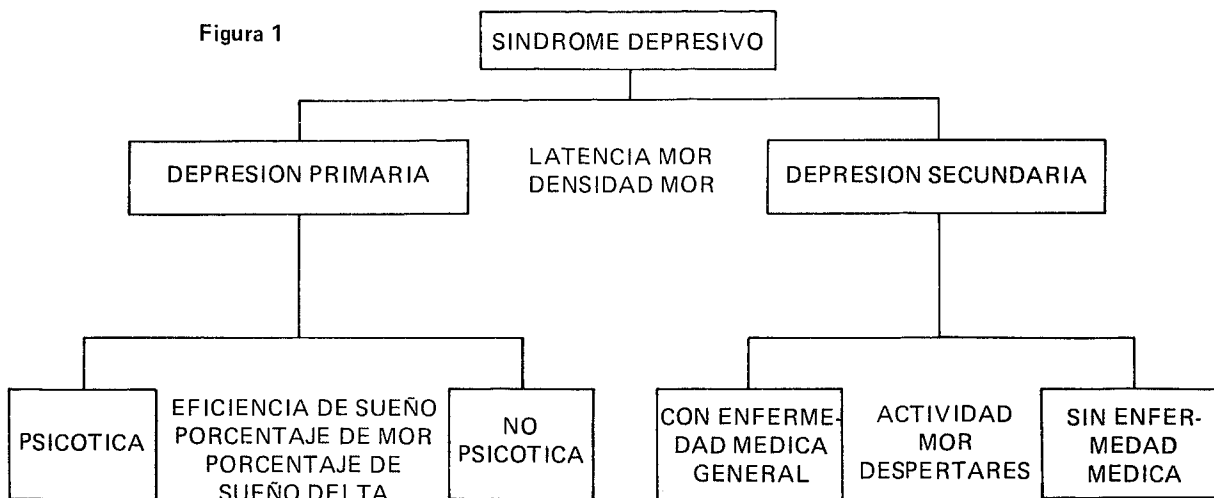
* Tomada de: KUPFER Y COLS: *Depressive patients and the sleep laboratory En: Sleeping and Walking Disorders. Christian Guilleminault (Ed.). Capítulo XI. 245-262, 1982.*

** NS - no significativo.

El grupo de Kupfer ha seguido haciendo la disección polisomnográfica del Síndrome Depresivo, y en 1982 reportó (22) que en el estudio de 29 pacientes deprimidos psicóticos contra 12 pacientes con diagnóstico de

esquizofrenia esquizoafectiva, no había encontrado significancia estadística en las variables estudiadas en ambos grupos.

Se dividieron los subtipos de depresión de acuerdo al RDC, y quedaron de la siguiente manera:



Disección polisomnográfica del síndrome depresivo, atendiendo a las diferencias de variables más significativas entre los grupos estudiados por Kupfer y cols. (1978).

Tomado de: Kupfer y cols.: Am J Psychiatry, 135: 69-79, 1978.

1. Los grupos de depresión mayor primaria y depresión mayor secundaria se dividieron con base en los parámetros de Acortamiento de la Latencia MOR y de la Actividad MOR, con un 81% de confiabilidad.

2. Se pudo distinguir entre depresión agitada e inhibida con base en los parámetros de eficiencia de sueño y despertares durante la noche, con un 80% de certeza.

Esta línea de investigación continúa y las perspectivas de investigación que se presentan, se amplían a estudios longitudinales en el pretratamiento, durante el tratamiento y en la fase de remisión de las depresiones, así como los estudios en los cuales se ve cómo se modifican con la edad las variables polisomnográficas en los pacientes deprimidos. El estudio bioquímico del acortamiento de la latencia MOR ocupará la segunda parte de este trabajo.

Un modelo bioquímico común de la regulación MOR y de la depresión

En 1972, El-Youssoufi, John Davis, David Janowsky y cols. (9) postularon que el modelo bioquímico de la depresión no se podría sustentar únicamente en un solo neurotransmisor y alegaban, apoyándose en evidencias psicofarmacológicas, que hay una interacción al menos entre dos neurotransmisores: la acetilcolina y la norepinefrina, por lo que las depresiones podrían deberse a una hiperactividad acetilcolinérgica, estando la norepinefrina disminuída; por otra parte, en la manía existiría la situación inversa, es decir, disminución de la actividad acetilcolinérgica y aumento de la norepinefrínica.

En el caso de la correlación entre la acetilcolina y la depresión, la investigación psiquiátrica no ha sido tan abundante como en el caso de las catecolaminas. Los datos que se han obtenido en esta línea de investigación se pueden resumir de la siguiente forma:

1. La fisostigmina produce cambios notorios en el estado de ánimo de aquellos pacientes que padecen alteraciones afectivas primarias (19). La aplicación de la fisostigmina puede reducir momentáneamente un cuadro de manía.

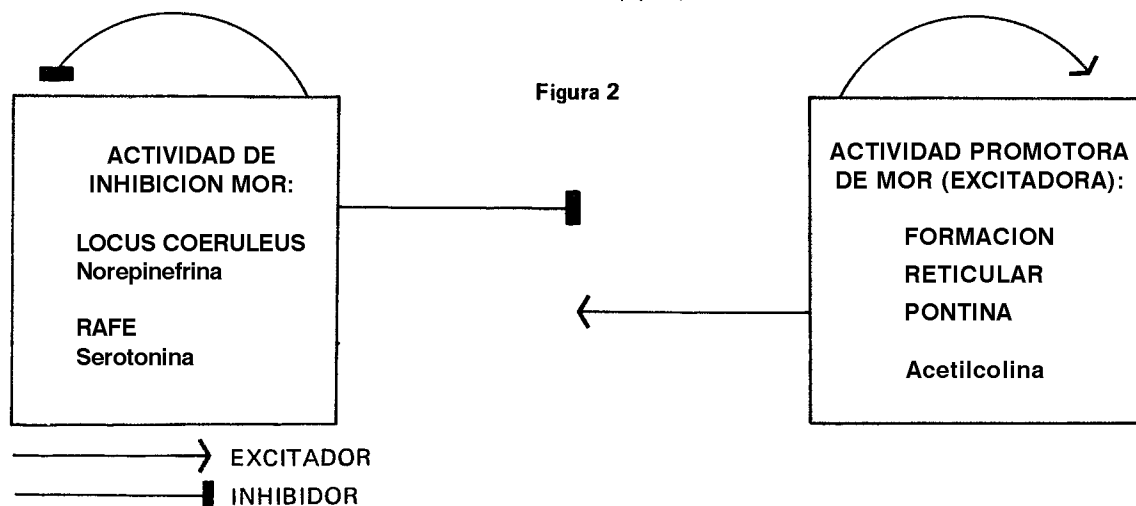
2. En sujetos normales o en pacientes psiquiátricos no afectivos, las alteraciones que produce la fisostigmina son del tipo de retardo psicomotriz que Davis y Janowsky denominaron: "Síndrome de Inhibición Psicomotriz" (19) y que se debe, en parte, a que las neuronas del sistema intrínseco del estriado tienen como neurotransmisor a la acetilcolina.

3. Cuando se les administra fisostigmina a los familiares de pacientes afectivos, pueden presentarse cambios en su estado de ánimo, lo cual apoya el sustrato genético de las depresiones.

Por otra parte, la búsqueda de los mecanismos bioquímicos subyacentes en las diferentes fases del sueño, ha llevado al estudio de los mecanismos colinérgicos como posible sustrato promotor de la actividad MOR. McCarley (15) menciona que hay una similitud entre los mecanismos biológicos de la depresión y los mecanismos que inician el sueño MOR. La línea de investigación acetilcolina-sueño se originó en México con los trabajos de Hernández-Peón, quien colocando cristales de acetilcolina en diferentes estructuras del SNC, produjo variaciones en el estado de vigilia-sueño. Trabajos

posteriores (15) indican que la actividad del tallo cerebral es importante para promover el sueño MOR y que

éste, al parecer, se inicia por la acción de las células del puente, que son células colinérgicas y colinoceptivas (7, 14).



Representación esquemática de la interrelación entre el locus coeruleus (NE) y el FTG pontino (ACh) durante el sueño MOR y no-MOR.

Tomado de: McCarley R : Am J Psychiatry, 139: 565-570, 1982.

Amatruda y cols. (1) observaron que la desincronización cortical y la atonía muscular podían aumentar debido a la inyección de carbacol en la región pontina del gato. El efecto depende de la dosis y de la región del puente en donde se inyecte, actuando al máximo a nivel del FTG (*gigantocelular tegmental field*). Se observó que el efecto supresivo de la desincronización y la atonía también dependía del lugar en el que se inyectara la sustancia, siendo el *locus coeruleus* la región más sensible a esta acción. El grupo de Hobson y cols. (8) postula que en el gato, los mecanismos colinérgicos del FTG están relacionados con la iniciación del sueño desincronizado. Silverman, Vivaldi y McCarley (17) estudiaron en 5 gatos el efecto del carbacol (colinomimético), aplicándolo a través de una cánula de infusión al FTG. Confirmando los resultados de Amatruda y cols., observaron que la infusión de carbacol, al contrario de lo que suceda con la infusión salina al azar, producía un estado de atonía muscular, movimientos oculares y desincronización EEG. En los gatos que recibieron la infusión salina, los resultados fueron similares a los que se registraron en aquellos que no habían recibido ninguna infusión.

Sitaram (19) resume las evidencias de un mecanismo colinérgico al iniciarse el sueño MOR, de la siguiente forma:

(1) Durante el sueño MOR aumenta la cantidad de acetilcolina liberada del neocórtex y del núcleo caudado.

(2) El sueño MOR puede inducirse por la aplicación de carbacol o fisostigmina en el tallo cerebral de gatos normales o con sección medular.

(3) El sueño MOR se inhibe y el EEG se sincroniza cuando se administra hemicolinium-3 (inhibidor de la síntesis de la acetilcolina) y otros agentes anticolinérgicos.

(4) Los componentes fásicos y tónicos del MOR se

modifican por influencias colinérgicas.

Se ha visto que los agentes anticolinérgicos, como la escopolamina y la atropina, retardan el inicio del MOR y reducen su porcentaje en los humanos. La administración de anticolinesterásicos, según los voluntarios, actuaría como un factor que aumenta los fenómenos oníricos y las pesadillas. Los registros de sueño en sujetos que han estado expuestos a sustancias organofosforadas (anticolinesterásicos irreversibles) indican que el sueño MOR es más largo y se presenta más rápidamente de lo normal.

Sitaram y cols. (18) estudiaron a 7 voluntarios sanos a quienes se les administró una infusión durante el primer periodo de sueño no-MOR (35 a 40 minutos después de haberse iniciado el estadio 2) de la segunda noche de registro polisomnográfico. Además del placebo de 10cc de solución salina, se administró fisostigmina como sustancia activa; ambos se administraron en forma aleatoria. Se aplicó la infusión al iniciarse el primer periodo MOR. En el primer caso (infusión en la fase no-MOR) se observó que la actividad MOR aparecía más rápidamente con la fisostigmina (9.8 ± 2.5 min) que con el placebo ($95.5 \pm p < .05$). Cuando la infusión se administraba al iniciarse el sueño MOR, los sujetos despertaban más frecuentemente (en 5 de los 7 casos) que con el placebo (no despertaron en ninguna de las 7 ocasiones) ($p < .05$). La fisostigmina no alteró el tiempo total de sueño MOR, el tiempo de sueño no-MOR, la densidad MOR ni el sueño Delta, si se compara con las situaciones en las que se usó placebo.

Cuando se administraron dosis de 1.0 mg de fisostigmina durante la fase no-MOR, los sujetos permanecieron despiertos por largos periodos en 2 de las 4 ocasiones. En dos de los sujetos que continuaron durmiendo después de haberseles administrado la infusión de 1.0 mg de fisostigmina, se observó que la actividad del sueño MOR se iniciaba rápidamente, apareciendo a los 13

minutos después de la administración de la infusión. Cuando se administró la infusión de la misma cantidad de fisostigmina (1.0 mg) al iniciarse el sueño MOR, se observaron despertares en 3 de los 4 individuos.

Estos datos sugieren que la iniciación del sueño MOR es activada por mecanismos colinérgicos tanto en el hombre como en el gato; más aún, los datos presentados en este trabajo apoyan mecanismos colinérgicos relacionados con los diferentes niveles de conciencia. Cuando se administra el colinomético en la fase no-MOR, observamos el acortamiento de este periodo y una aparición más rápida de la actividad MOR (acortamiento de la latencia MOR). Cuando se administra la sustancia activa en el sueño no-MOR, se despiertan los sujetos, y cuando la dosis de fisostigmina se eleva de 0.5 a 1.0 mg, se presentan despertares más frecuentes, sin que importe si se administró durante el sueño MOR o no-MOR. Lo anterior coincide con el postulado de que hay un "continuo" entre los niveles de conciencia, que estaría dado por cambios cuantitativos de acetilcolina.

En los trabajos antes citados, y sobre todo en el que se efectuó con humanos (Sitaram y cols.), se hace el comentario de que el acortamiento de la latencia del MOR, tanto en la depresión como en la narcolepsia, pudiera tener sustratos neurobioquímicos similares, que se explicarían en función de la interacción de los mecanismos colinérgicos y catecolaminérgicos.

El grupo de Sitaram postula la existencia de una "hipersensibilidad colinérgica en los deprimidos". Este grupo hizo una investigación que se publicó en 1982 (19), en la que estudió a 14 sujetos bipolares que se encontraban eutímicos en el momento de la manipulación experimental, a 15 sujetos voluntarios sanos y a un tercer grupo, formado por 5 sujetos sanos que durante el proceso de selección del grupo control tuvieron antecedentes familiares positivos de trastornos afecti-

vos (sin que los sujetos de este grupo hubieran estado enfermos previamente de manía o depresión). Para medir la sensibilidad colinérgica se utilizó arecolina, la cual se administró en forma aleatoria después de 1 a 2 noches de habituación a las condiciones de laboratorio de sueño. Se usó solución salina o arecolina (0.5 mg) durante 3 minutos, al finalizar el primer periodo de sueño MOR (ya antes habían recibido metilescopolamina para bloquear los efectos colinérgicos periféricos). En el primer análisis no se observaron diferencias entre los patrones de sueño de los sujetos voluntarios sanos y el grupo de individuos con antecedentes familiares positivos de enfermedades afectivas. En el grupo de pacientes bipolares se observó un aumento en la densidad del primer periodo MOR (este primer análisis se hizo en la noche del registro control sin manipulación experimental). Cuando se administró la arecolina se observó lo siguiente:

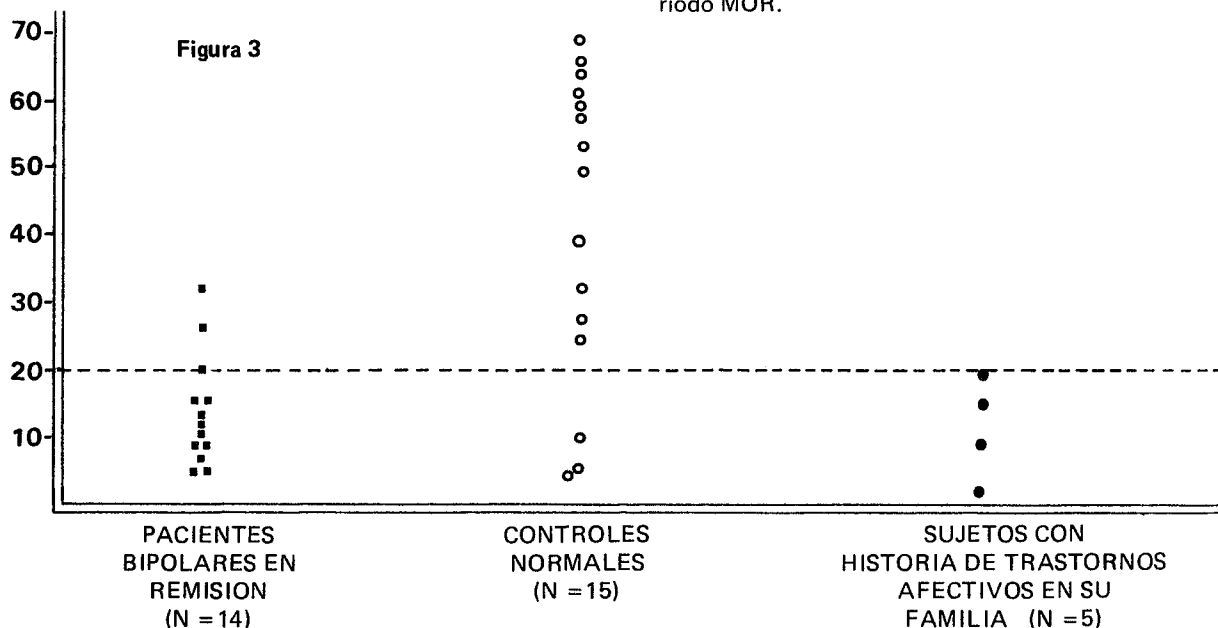
El tiempo promedio de inducción del segundo periodo MOR en los sujetos normales fue de 40.5 minutos y de 12.7 minutos en los pacientes bipolares eutímicos ($p < .01$). En los sujetos con historia familiar de trastorno afectivo se observó una latencia de 21.8 min. hasta la aparición del segundo periodo MOR.

Utilizando en forma arbitraria el valor promedio de 20 minutos para el acortamiento de la presentación del segundo MOR, los sujetos del estudio se agruparon como sigue:

(1) Doce de los 14 pacientes bipolares acortaron en más de 20 min la latencia de presentación del segundo periodo MOR.

(2) Tres de los 15 sujetos voluntarios acortaron en más de 20 min la latencia de presentación del segundo periodo MOR.

(3) Cuatro de los 5 sujetos con antecedentes familiares positivos para alteración afectiva, acortaron en más de 20 min la latencia de presentación del segundo periodo MOR.



Tiempo entre la infusión de arecolina y el segundo periodo MOR en pacientes bipolares en remisión, controles normales y sujetos con historia clínica con antecedentes familiares de trastornos afectivos. Tomado de: Sitaram: Am J Psychiatry, 139(5) 1982.

En un estudio aún no publicado, Sitaram y cols. refieren haber administrado arecolina (0.5 mg) a 7 pacientes con trastorno afectivo del tipo de depresión mayor (RDC), durante el estado activo de la enfermedad, habiendo encontrado que la latencia del segundo periodo MOR estaba disminuida en 12.5 min como promedio, con lo cual resulta significativamente más corta que en los controles ($p < .005$).

Esta serie de estudios requiere de repeticiones y variaciones en la estrategia metodológica para su validación. En el VI Congreso de Investigaciones en Sueño, que se efectuó en 1982 en Zürich, Suiza, Berger y Lund (3) reportaron que no pudieron repetir los resultados de Sitaram en una muestra mayor de pacientes deprimidos (N:45), en la que usaron fisostigmina (0.5 mgr) en vez de arecolina.

Comentario

El acortamiento de la latencia MOR es un signo neurofisiológico que amerita mayores estudios. Si bien en el presente trabajo me he concretado a hacer una revisión de sus características en la depresión mayor, hay que mencionar que puede ser poco específico a este padecimiento. Se han reportado trabajos en los cuales se ha visto igualmente acortada la latencia MOR, como es el caso de la narcolepsia y, recientemente, en niños con alteraciones en la atención. Ambos grupos de enferme-

dades están íntimamente relacionados con deficiencias en los sistemas monoaminérgicos. Deben seguirse haciendo registros en grupos de pacientes con las patologías ya mencionadas y con otras en las que los sustratos neurobioquímicos estén más o menos demostrados y atribuidos a la actividad catecolaminérgica, como en la enfermedad de Parkinson. Es posible, a la larga, que se llegue a la conclusión de que el acortamiento de la latencia MOR es un marcador biológico de la deficiencia en los sistemas catecolaminérgicos.

Por otra parte, la llamada hipersensibilidad colinérgica que se estudia en un grupo de pacientes bipolares eutímicos (19) parece que se relaciona más con un sistema complejo de conexiones interneuronales en el que la hipersensibilidad de los receptores a la acetilcolina bien podría ser un epifenómeno, resultado de la deficiencia de las catecolaminas. Es difícil tratar de establecer una relación causal lineal en estos casos y más pareciera que este tipo de relaciones fuera circular, quizás multifactorial.

Las estrategias de investigación en psiquiatría deben diseñarse en forma integrativa y sin perder de vista que un neurotransmisor no es responsable de una función o de una patología. El pensar de esta manera sería volver a la frenología, pero ahora con lenguaje neurobioquímico. El hecho de tratar de abordar la psicopatología con herramientas como la neurofisiología, la neuroendocrinología y la psicofarmacología, abre caminos a más descubrimientos y a más dudas.

ANEXO: 1

VARIABLES EEG ESTUDIADAS DURANTE EL SUEÑO*

Continuidad de sueño

1. Periodo total de registro (PTR): minutos de registro total.
2. Latencia de sueño (LS): tiempo desde que se apagan las luces hasta la aparición del estado 2 del sueño.
3. Despertares (D): tiempo que permanece despierto después de haberse iniciado el sueño y antes del momento de despertar por la mañana.
4. Despertar temprano matutino (DTM): tiempo que permanece despierto desde que despierta por la mañana hasta que se levanta de la cama.
5. Tiempo de permanencia en sueño (TPS): tiempo que permanece dormido menos el que permanece despierto (D) durante la noche después de iniciado el sueño y antes de DTM.

6. Eficiencia de sueño (ES): tiempo que permanece dormido (TPS) dividido entre el tiempo de registro total (PTR) por 100: $(TPS/PTR) \times 100$.
7. Mantenimiento en sueño (MS): $(TPS/PTR) : (LS + \text{Despertar matutino})$.

Arquitectura del sueño

1. Porcentaje de cada estadio de sueño expresado como una relación A TPS (estadio 1-%, estadio 2-%, estadio 3-%, estadio 4-%).
2. Minutos de cada estadio de sueño (estadio 1: min.).
3. Porcentaje Delta (Delta %): combinación de porcentajes del estadio 3 y estadio 4 del sueño.
4. Porcentaje MOR (MOR/TPS): relación entre sueño MOR y TPS.

* Tomada de: KUPFER Y COLS: *Depressive patients and the sleep laboratory* Addison Wesley, California, E.U. En: *Sleeping and Waking Disorders* (Ed) Christian Guilleminault. Capítulo XI, 245-261, 1982.

REFERENCIAS

1. AMATRUDA T, BLACK D, McKENA T: The effects of carbachol injection at brain stem sites. *Brain Res*, 98: 501-515, 1975.
2. ASERINSKY E, KLEITMAN N: Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena during sleep. *Science*, 118:273-274, 1953.
3. BERGER N, LUND R: The influence of physostigmine on REM sleep in neurotic and endogenous depressed patients. Abstract: *Sixth European Congress of Sleep Research*, Zürich, Suiza, marzo 23-26, 1982.
4. DETRE T, HIMMELHOCK J, SWATZBURG M, ANDERSON D M, BYCK R, KUPFER D J: Hiper-somnia and manic-depressive disease. *Amer J Psychiatry*, 128: 1303-1305, 1972.
5. DIAZ-GUERRERO R, GOTTLIEB J S, KNOTT J R: The sleep of patients with manic-depression. *Brit J Psychiatry*, 112: 1263-1267, 1946.
6. ENGEL R: The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry*, 137: 535-544, 1980.
7. HOBSON J A, McCARLEY R, WYSINSKI P W: Sleep cycle oscilation: Reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science*, 189: 55-58, 1975.
8. HOBSON J A, McCARLEY R: The brain as a dream state generator; An activation-synthesis hypothesis of the dream process. *Am J Psychiatry*, 134: 1335-1348, 1977.
9. JANOWSKY D S, EL-YOURESELF M K, DAVIS J M: A cholinergic adrenergic hypothesis of manic and depression. *Lancet*, 2: 632-635, 1972.
10. JOUVET M: Paradoxical sleep. A study of its nature and mechanisms. En: HIMWICH W A, SCHADE J P (eds) *Sleep Mechanisms; Progress in Brain Research*. Elsevier Publishing Co. Amsterdam, Vol. 20, 1065.
11. KUPFER D J, FOSTER F G: Interval between onset of sleep and rapid eye movement as an indicator of depression. *Lancet*, 2: 684-686, 1972.
12. KUPFER D J, HIMMELHOCK J, SWATZBURG M, ANDERSON C, BYCK R, DETRE T P: Hiper-somnia in manic-depressive disease. *Dis Nerv Syst*, 33: 720-724, 1972.
13. KUPFER D J, FOSTER G, COBLE P, McPORTLAND R J, ULRICH R F: The application of EEG sleep for the differential diagnosis of affective disorders. *Am J Psychiatry*, 135: 69-74, 1978.
14. McCARLEY R, HOBSON J: Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: A structural and mathematical model. *Science*, 189: 58-60, 1975.
15. McCARLEY R: REM sleep and depression: Common neurobiological control mechanisms. *Am J Psychiatry*, 139: 565-570, 1982.
16. MENDELSON W, GUILLEMIN J C, WYATT R J: *Human sleep and its disorders*. Plenum Press. Nueva York y Londres, 1976.
17. SILBERMAN E K, VIVALDI E, GARFIELD J: Carbachol triggering of desynchronized sleep phenomena: Enhancement via small volume infusion. *Brain Res*, 191: 215-224, 1980.
18. SITARAM N, WYATT R J, DAWSON S: REM sleep induction by physostigmine infusion during sleep. *Science*, 191: 1281-1283, 1976.
19. SITARAM N, NURBERGER J, GERSHON E, GUILLIN C: Cholinergic regulation of mood and REM sleep: Potencial model and marker of vulnerability to affective disorders. *Am J Psychiatry*, 139: 571-576, 1982.
20. SPITZER R L, ENDICOTT J, ROBINS E: *Research Diagnostic Criteria*, ed. 2 Biometric Research, New York State Psychiatric Institute, Nueva York, 1975.
21. STONEHILL E, CRISP A H: Aspects of the relationship between sleep, weight and mood. *Psychother Psychosom*, 22: 148-158, 1973.
22. REYNOLDS III C, COBLE P, KUPFER D J, SHAW J: Depressive patients and the sleep laboratory En: Guilleminault C. (ed) *Sleeping and Walking Disorder. (Indications and techniques)*. Addison-Wisley Publishing Company, 1982.