

# ACTUALIZACION POR TEMAS

## Los ritmos biológicos y los trastornos afectivos

Rafael J. Salín-Pascual\*

To every thing  
Turn! Turn! Turn!  
There is a season  
Turn! Turn! Turn!...  
There are times to every purpose...  
"The Birds" (Anónimo)

### Summary

All organisms need systems for measuring the time. The circadian timing system receives temporal information from the zeitgeber by a transducer. This signal is carried to the pacemaker via a mediator, and from this structure to the other components: secondary oscillators and passive elements, thus producing, an over circadian rhythm. The suprachiasmatic nuclei is one of the biological clocks. There is multiple evidence of another pacemaker in humans and animals. For example, studies of humans in isolation have repeatedly shown the desynchronization of two groups of rhythmic functions: one group which follows the sleep-wake cycle and another group coupled with the circadian rhythm of core body temperature. Both pacemakers are coupled between them, but the first one is four times stronger than the second.

There is some evidence that in manic-depressive illness biological rhythms have a role in the phenomenology: 1) circadian variations of human mood; 2) seasonal affective disorders; 3) early morning awakening; and 4) recurrence of affective illness. There are cyclic forms of manic-depressive illness: 48-hours cyclers, in whom manic and depressive days alternate; so-called rapid cyclers in whom manic and depressive episodes alternate every few days or weeks; and seasonal cyclers in whom depressions and manics recur at certain seasons.

The sleep disturbances of depression are one of the most important biological findings associated with any psychiatric illness. Some authors suggest that the diminished REM latency and heightened REM density could be stigmata of prior REM deprivation. The circadian REM phase advanced hypothesis suggests that the circadian rhythm for REM sleep is advanced in relation to sleep onset and clock time, changes in sleep, cortisol and melatonin, and that other measures in depression might result in a support of phase advance of the oscillator. Sleep deprivation, partial or total, is a maneuver which improves depression perhaps due to the interaction with the circadian timing system.

### Resumen

Los seres vivos poseen sistemas que permiten registrar fenómenos del medio ambiente y sincronizar sus ritmos endógenos a estos fenómenos. El sistema cronobiológico está compuesto por osciladores primarios o marcapasos, osciladores secundarios, transductores, mediadores, elementos pasivos y elementos activos. El núcleo supraquiasmático y otros núcleos hipotalámicos aparecen como marcapasos que controlan una serie de ritmos. Supuestamente, en el ser humano hay un marcapaso fuerte y otro débil: el primero controla los ritmos de cortisol, la temperatura corporal y la propensión a presentar sueño MOR, mientras que el segundo controla el ciclo sueño-vigilia

\*Jefe del Depto. de Investigación. División de Investigaciones Clínicas. Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco, 101, Col. S. Lorenzo Huipulco, 14370 México DF.

y la secreción de la hormona del crecimiento. En los seres humanos sometidos a condiciones constantes de aislamiento se observa un desacoplamiento de los dos osciladores.

En el caso de las alteraciones afectivas hay evidencias que sugieren la existencia de un componente cronobiológico: 1) las variaciones circadianas del afecto humano; 2) la recurrencia estacional de los cuadros afectivos; 3) los despertares matutinos tempranos y 4) la ciclicidad de la enfermedad. Fenomenológicamente encontramos que en el caso de los enfermos bipolares, se dan ciclos rápidos de 48 hrs, ciclos rápidos de días o semanas y ciclos estacionales.

Las alteraciones del sueño en los deprimidos han llevado a postular la hipótesis de que pertenecen a una fase avanzada de la depresión, y por otra parte explican el efecto benéfico que tiene la manipulación del sueño parcial o total en la depresión.

El conocimiento de la manera como funcionan los diferentes aparatos y sistemas se ha visto incrementado por el estudio de la patología de estas estructuras. Las estructuras enfermas nos proporcionan modelos naturales para entenderlas. Los seres vivos poseen sistemas que permiten registrar fenómenos ambientales y acoplar su funcionamiento interno a dichos fenómenos. Sin embargo, se sabe que también los seres vivos son capaces de llevar ritmos internos autónomos de los fenómenos exógenos que se pueden observar en condiciones de aislamiento sin *zeitgebers*\*. El papel que tengan las alteraciones de los ritmos biológicos en los trastornos afectivos ha sido cuestionado a la luz de múltiples evidencias.

En el presente artículo se plantea la posibilidad de que el conocimiento de las alteraciones afectivas permita comprender mejor el Sistema Cronobiológico (SCB). En una primera parte se expondrán algunos aspectos básicos de la anatomía y funcionamiento del SCB, y en una segunda parte se expondrán algunas evidencias cronobiológicas que postulan que las alteraciones afectivas pueden ser consideradas como cronopatías (59a).

### Elementos estructurales del sistema cronobiológico

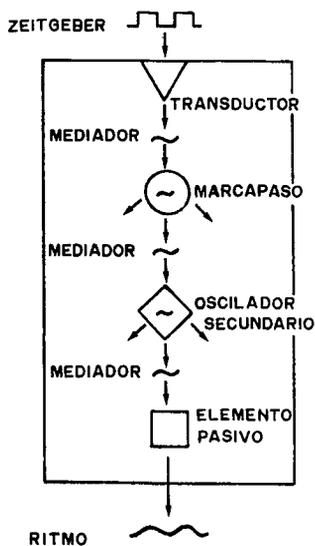
El sistema cronobiológico de los mamíferos cuenta con dos o más osciladores, los cuales son capaces de generar y sostener ritmos endógenos. Estos osciladores requieren de una sincronización con su medioambiente, por lo cual emplean transductores que convierten las señales ambientales en señales biológicas (electroquímicas o humorales). A su vez, los osciladores primarios están acoplados a osciladores secundarios para mantener un estado de funcionamiento sincrónico (38) (Fig. 1).

Los transductores del SCB son receptores que están localizados en los órganos de los sentidos; detectan los cambios periódicos en el medioambiente y trasforman la señal externa en otra que tenga significancia para el

\*Ver anexo

Salud Mental V.9 No. 2 junio 1986

FIG. - 1



TOMADA DE : THE CLOCKS THAT TIME US.

M. MOORE - EDE, F. SULZMAN AND C. FULLE L.  
HARVARD UNIVERSITY, PRESS. 1982.

SCB. En los primates hay dos ciclos exógenos importantes para acoplar los ritmos endógenos, que son: el ciclo luz-oscuridad y el ritmo de la ingestión de alimentos. Un marcapasos es el equivalente de un oscilador primario que mide el tiempo en ausencia de los *zeitgebers*; es decir, funciona como un reloj endógeno. El marcapasos tiene dos funciones en el SCB: recibir información acerca de los cambios diarios en el medioambiente y proporcionar señales temporales diarias al resto de los sistemas corporales (38). Hay evidencias de que en los mamíferos, el núcleo supraquiasmático hipotalámico es uno de los marcapasos u osciladores primarios de mayor importancia (45).

Los osciladores secundarios o periféricos son capaces de desempeñar una actividad autosostenida, sin embargo, no son capaces de desarrollar un ritmo por sí mismos. Esto se logra cuando los elementos pasivos se conectan a los osciladores primarios a través de los mediadores. Estos últimos son estructuras neurales o endócrinas que, en el caso del SCB transportan información de un sitio del cuerpo a otro (38).

### El núcleo supraquiasmático hipotalámico

Richter (45) identificó la existencia de un marcapasos circadiano en el hipotálamo. Efectuó varias lesiones en el cerebro de la rata y encontró que sólo al lesionar el hipotálamo se producían modificaciones en los ritmos circadianos. Para entonces, otros autores (18) habían observado que las lesiones del hipotálamo anterior provocaban alteraciones en el ciclo sueño-vigilia, así como otros fenómenos neurovegetativos (19). Utilizando las técnicas de autoradiografía y con el razonamiento directriz de que el principal acoplador de ritmos endógenos es el ciclo luz-oscuridad, varios

grupos (36) estudiaron las conexiones no visuales de la retina. Se inyectaron aminoácidos marcados radioactivamente en el humor vítreo y se logró, de esta manera, identificar el tracto retino-hipotalámico que une estas dos estructuras sin un relevo previo en los cuerpos geniculados laterales del tálamo. Posteriormente, los estudios acerca de la lesión del núcleo supraquiasmático (NSQ) mostraron que se perdía el ritmo de la secreción de corticosterona (37) y el ritmo de la ingestión de agua (1).

Hay evidencias de que el NSQ no es el único oscilador primario en el hombre ni en otros animales. Los seres humanos en aislamiento, estudiados por largo tiempo, muestran disociación en dos grupos de ritmos: en el que está acoplado al ciclo sueño-vigilia y en el que se asocia al ritmo circadiano de la temperatura corporal (10). Este segundo marcapasos no se localiza dentro del NSQ. En los monos, la lesión bilateral del NSQ provoca una arritmicidad en el ciclo de actividad-reposo, pero no elimina el ritmo circadiano de la temperatura corporal (17). Este último ritmo parece estar acoplado con la alimentación. El núcleo ventromedial del hipotálamo (VMH) ha sido postulado como posible candidato a un segundo oscilador primario, aunque también se ha mencionado el área hipotalámica lateral (LH). Ambas estructuras tienen una fuerte conexión con el NSQ. Las dos regiones se influyen con la ingestión de nutrientes (39); con las modificaciones en los niveles de glucosa, con los ácidos grasos libres y con la insulina, y afectan el funcionamiento del VMH y del LH (55).

En algunos vertebrados, como las aves, la glándula pineal aparece como un marcapasos. Menakers y cols. (35) demostraron que si se mantiene a los gorriónes pinealectomizados en una oscuridad constante, estos pierden sus ritmos en el aislamiento, por ejemplo el de actividad-reposo. La ritmicidad se recupera cuando se trasplanta la glándula pineal de otro gorrión a la cámara anterior del ojo del receptor, con lo que recupera el huésped el ritmo del donador (67).

En apoyo a lo anterior se ha demostrado que en la glándula pineal de las aves persiste una serie de ritmos cuando se les mantiene *in vitro* (6, 22). En los mamíferos, la glándula pineal también forma parte del SCB, pero, al parecer, está supeditada al funcionamiento del NSQ (23).

Se ha propuesto la existencia de un "sistema generador de melatonina", del cual la glándula pineal sería el componente primario, acoplada a otro oscilador, que en este caso sería el NSQ (23). En los mamíferos la glándula pineal parece estar relacionada con el acoplamiento de algunos ritmos biológicos al fotoperiodo (57).

Uno de los fenómenos de la naturaleza que está más relacionado con los ritmos biológicos, es el ciclo luz-oscuridad. La transición luz-oscuridad es uno de los *zeitgebers* más poderosos (66). En el ser humano, el SCB puede acoplarse tanto a los días largos como a los días cortos (66) en un rango de 21 a 27 hrs., y es función del ritmo circadiano endógeno, por lo que algunos sujetos tienen periodos circadianos internos largos que se acoplan más fácilmente a los días alargados artificialmente. Lo mismo ocurre en el caso contrario. Cuando

un ritmo circadiano se acopla al ciclo día-noche, éste adquiere características de posición de fase relativas al ciclo luz-oscuridad. Un ejemplo de lo anterior lo constituye el patrón nocturno de secreción de melatonina que se presenta en el escotoperiodo, independientemente de que el animal sea de hábitos diurnos o nocturnos (57). Otros ritmos que parecieran estar acoplados al de la oscuridad, lo están más a los estadios del sueño. Tal es el caso de la hormona del crecimiento (49). La posición fase de un ritmo acoplado varía ligeramente de una persona a otra y es una función parcial del periodo intrínseco de cada persona. Esto se observa claramente en los experimentos de aislamiento (66).

En las situaciones normales, en las que el sistema circadiano se acopla al ciclo de 24 hrs de luz-oscuridad, el periodo intrínseco es sólo una característica latente. Este es muy estable y, con entrenamiento, es susceptible de modificarse a 22 o a 26 hrs (66). Hay diversos factores que pueden modificar el periodo intrínseco de un ritmo: la intensidad de la luz, las drogas, las hormonas y los cambios de otros ritmos (43, 11). Los ciclos biológicos pueden tener una periodicidad menor de un día (ultradianos), de cerca a un día (circadianos), o de semanas y hasta meses (infradianos) (38). Por lo tanto, un gran número de actividades fisiológicas está regulado cronobiológicamente: las actividades metabólicas, los ciclos sexuales, el ciclo de actividad reposo, la reproducción, el crecimiento, la hibernación, la migración, etc. (38).

Los ritmos estacionales de reproducción representan un grupo de fenómenos fisiológicos que llevan a los animales a optimizar sus recursos para que las condiciones en que nazcan sus crías sean las más adecuadas (57). También intervienen en las funciones de migración y de hibernación. Estas dos últimas funciones sirven para proteger a las especies que las practican de las variaciones extremas del medioambiente (60).

En los ritmos estacionales, el marcapaso endógeno recibe información humoral de la melatonina, una indolamina producida en la glándula pineal, que modifica las condiciones de fertilidad de los animales en función del fotoperiodo y del tiempo de gestación (57).

El fotoperiodo varía a lo largo del año y esta variación es más notoria en las latitudes que se aproximan a los polos de la tierra, en los que el periodo de luminosidad es corto en el solsticio de invierno y se va alargando hasta el solsticio de verano. Los animales cuyo ciclo reproductor se acopla a las estaciones, poseen estructuras que son capaces de detectar las variaciones de la luminosidad y diferenciar las estaciones (60). El ritmo estacional también ha sido descrito en los humanos y hay evidencias que hacen suponer que también está acoplado por el fotoperiodo (58, 16).

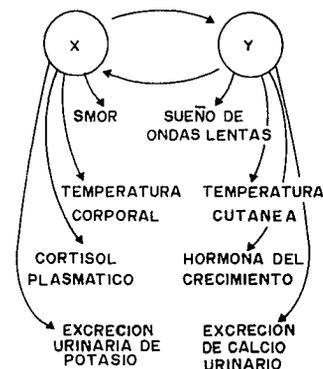
La mayoría de nuestros conocimientos acerca de los ritmos circadianos en los humanos provienen de los experimentos de aislamiento. Dos de los ritmos circadianos que más se han estudiado en el hombre son el de actividad-reposo y el de la temperatura. Ambos ritmos tienden a disociarse en los experimentos de aislamiento, de tal forma que los sujetos pueden iniciar el sueño con la temperatura corporal en el nadir y despertar con la situación inversa. Esta disociación

térmica fue reportada por primera vez en 1967 (2) e indica que en los seres humanos, el sistema circadiano funciona por lo menos con dos osciladores que están acoplados e interactúan entre sí, pero que pueden disociarse. Debido a la facilidad con la que se desacoplan los dos osciladores, se ha postulado que el oscilador que controla la temperatura corporal es más potente que el que controla el ciclo sueño-vigilia. Los periodos intrínsecos de ambos osciladores son muy estables y permanecen en un rango cercano a las 25 hrs, aun después de que se somete a los sujetos a periodos de aislamiento prolongado (2).

El oscilador fuerte que controla la temperatura corporal también controla los ritmos circadianos del cortisol y de la propensión a presentar el sueño de movimientos oculares rápidos (SMOR) (Fig. 2), mientras que el oscilador débil controla, entre otras cosas, el ciclo sueño vigilia (sueño de ondas lentas) y la secreción de hormona del crecimiento. En ocasiones, el periodo del oscilador débil es de menos de 24 hrs pero también puede ocurrir que esta oscilación sea más larga, llegando hasta las 40 o las 50 hrs por ciclo. Cuando se disocia el oscilador fuerte en los experimentos de aislamiento, los sujetos pueden estar despiertos durante 30 o más horas en cada ciclo sueño-vigilia sin que se perciban necesidades de sueño. El sujeto se sorprende cuando sale de su periodo de aislamiento y se percata de que han transcurrido más días de los que él suponía (38).

La potencia diferente de los dos osciladores hace que uno y otro respondan de manera diferente y que las fuerzas medioambientales actúen de manera muy diversa. Por ejemplo, el oscilador débil, que acopla los ciclos sueño-vigilia, se ajusta más fácilmente a los cambios de zona y a los de horarios, que el oscilador que controla los ritmos de la temperatura. Si se desincroniza uno de los osciladores, a la larga se desincroniza el otro, pero en periodos diferentes a los originales. A este fenómeno se le ha llamado "coordinación relativa de dos osciladores acoplados" (38). Kronauer (28), en función de lo anterior, describió un modelo matemático que reproduce la simulación

FIG. - 2



TOMADA DE : THE CLOCKS THAT TIME US.  
M. MOORE-EDE, F. SULZMAN AND C. FULLER (EDS.)  
HARVARD UNIVERSITY. PRESS 1982.

de la conducta de dos sistemas de oscilación mediante computación. Una característica de este modelo es que no existe un acoplamiento directo entre el oscilador fuerte y el ciclo externo de luz-oscuridad. Hay una jerarquía de acoplamiento tal, que el oscilador fuerte que controla la temperatura circadiana, la propensión a presentar el SMOR y al eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, está acoplado al oscilador débil, el cual se acopla en el ser humano al ciclo luz-oscuridad.

### **Alteraciones del sistema conobiológico en los trastornos afectivos**

Hay evidencia tanto en la clínica como en la historia natural de las alteraciones afectivas, de que existe tal vez un compromiso funcional del sistema cronobiológico. Estas alteraciones se presentan tanto en la manía como en la depresión y habitualmente indican la severidad del cuadro clínico (64). Se han propuesto cuatro grupos de evidencias para apoyar lo anterior (38): Las variaciones circadianas del afecto humano (45), la recurrencia estacional de algunos cuadros depresivos (18), los despertares matutinos prematuros (19) y la ciclicidad misma de la enfermedad (64).

Una de las características básicas del cuadro depresivo endógeno es la variación diurna del estado de ánimo, en la cual los sujetos deprimidos sienten su depresión en forma reiterativa y más intensa que a otras horas del día, y conforme transcurre éste sienten que mejora o que empeora su estado de ánimo.

Este fue uno de los primeros datos que sugirieron que pudiera haber un componente cronobiológico en los trastornos afectivos. Papousek (40) interpretó estos datos, y los que a continuación se expondrán, como el desacoplamiento de por lo menos dos ritmos circadianos, uno más temprano que el otro.

Los despertares prematuros matutinos, también llamados insomnio terminal, constituyen un dato importante que es común encontrar en la depresión mayor endógena. Este hecho ha servido como evidencia de que hay una alteración circadiana en la cual está avanzada la fase en el ciclo sueño-vigilia (64).

La estacionalidad de la depresión y de la manía es un fenómeno que se ha observado en los estudios epidemiológicos, en los que se ha reportado que abril es el mes más cruel para la depresión, ya que en este mes aumentan las hospitalizaciones, los suicidios y las terapias electroconvulsivas que deben administrarse a estos pacientes. Kripke (25) opina que supuestamente los patrones estacionales de la manía y de la depresión pueden deberse a los ritmos endógenos que se acoplan al fotoperíodo.

La ciclicidad de los trastornos afectivos es un hecho observado en la fenomenología clínica. Los pacientes presentan el mismo cuadro clínico en la misma época del año (20). Otros enfermos presentan recurrencias cíclicas de su padecimiento en las que los intervalos de eutimia se van acortando hasta llegar a los extremos de algunos pacientes bipolares, en quienes hay cambios de la manía hacia la depresión, o viceversa, cada 48 hrs. Este acortamiento de la frecuencia con la que se presentan las crisis se ha explicado en función de los fenómenos de tipo *kindling*: sensibilización y condiciona-

miento (44).

En la alteración afectiva bipolar se presentan diferentes situaciones que son ejemplos muy claros de la manera como se relacionan los aspectos cronobiológicos con las enfermedades afectivas:

- 1) Enfermos cicladores rápidos de 48 hrs.
- 2) Enfermos cicladores rápidos de varios días o semanas.
- 3) Cicladores estacionales.

1) *Enfermos cicladores rápidos de 48 hrs.* Hay pocos casos reportados en la literatura en los que los cuadros clínicos de manía y de depresión se alternen en el curso de días. Sólo en 20 reportes se habla de este tipo de trastorno (3). Paschalis y cols. (41), por ejemplo, reportan el caso de un hombre de 78 años que tenía ciclos de manía y depresión cada 48 hrs. y en quien los cambios del estado de ánimo ocurrían en el periodo luminoso. Este paciente mostró una buena respuesta al litio. Se ha reportado que esto mismo puede suceder cuando se suprimen algunas drogas estabilizadoras del afecto (63).

2) *Enfermos cicladores rápidos.* Se considera que un enfermo afectivo es un ciclador corto cuando experimenta cuatro o más episodios de la enfermedad en el lapso de un año. Estos pacientes parecen ser personas que pasan en forma continua de la manía a la depresión y de ésta a la manía. El cambio de un estado a otro está claramente determinado y puede durar minutos u horas. En ciertos sujetos puede incluso predecirse el cambio de fase. Estas duran, en promedio, de media semana a 6 semanas (7). Las fases depresivas duran más que la manía y es más común observarlas en las mujeres que en los hombres. Puede aparecer a cualquier edad, inclusive durante la infancia. Se observan más alteraciones de la tiroides en los pacientes deprimidos que son cicladores rápidos que en los que no son cicladores (7). Estos cuadros se observan frecuentemente en los enfermos que han tomado antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la monoaminooxidasa.

Los pacientes cicladores rápidos presentan cuadros típicos de manía y depresión. Esta última es de tipo retardado con hipersomnia. Clínicamente no puede distinguirse la manía de otros cuadros maniacos (25). Halberg (20) supone que en los enfermos que son cicladores rápidos está desacoplado uno o más ritmos circadianos, y que éstos actúan de manera causal, modificando las fases de otros ciclos.

Los antidepresivos tricíclicos también inducen ciclos rápidos (63), mientras que el litio corrige las alteraciones de los ritmos biológicos tanto en el hombre como en los animales (21).

3) *Enfermos cicladores estacionales.* Estos también caen dentro del grupo de los pacientes bipolares tipo II. En ellos se ha observado un grupo de alteraciones clínicas típicas que se presentan en invierno: hipersomnia, hiperfagia selectiva a carbohidratos y aumento de peso; mientras que en primavera y en verano pueden presentarse cuadros de hipomanía (47). Estos enfermos han sido tratados con fototerapia para incrementar su fotoperíodo mediante la exposición a la luz antes del amanecer y en la tarde durante el ocaso (32). Los

cicladores estacionales son predominantemente mujeres. No se han observado marcadores biológicos, que son frecuentes en otros cuadros depresivos: no hay acortamiento de su latencia al SMOR ni de su frecuencia. La prueba de supresión a la dexametasona es negativa y el único dato polisomnográfico importante que puede observarse es una reducción en el 50% del sueño de ondas lentas.

Desde el punto de vista biológico, el mecanismo que probablemente subyace a la alteración estacional es el sistema cronobiológico y su relación con el sistema generador de melatonina (SGM) (33) (Fig. 3). Este último forma parte del primero (SCB) y ha sido estudiado ampliamente en los enfermos deprimidos. Por una parte, se ha observado que comparados con los controles sanos (5), algunos pacientes tienen niveles bajos de melatonina y que hay una relación inversa entre los patrones de secreción de cortisol y de melatonina. En un porcentaje de enfermos deprimidos hay una hiper-cortisolemia refractaria a la supresión con dexametasona o que presenta un escape temprano a la supresión (5). Por otra parte, esta disminución de melatonina plasmática pudiera estar indicándonos un estado de hipofuncionamiento de la glándula pineal, posiblemente debido a los cambios que se presentan en los niveles de norepinefrina en su innervación o a los cambios que se presentan en la sensibilidad de los receptores alfa y beta (Fig. 3).

Lewy, Kerm y Rosental (32) reportan que los pacientes con alteraciones afectivas estacionales tienen niveles altos de melatonina cuando se les compara con

los sujetos normales, y opinan que el efecto terapéutico de la fototerapia es el de reducir los niveles de melatonina (32, 27).

### Alteraciones del ciclo sueño-vigilia en las alteraciones afectivas

Los enfermos deprimidos padecen diferentes alteraciones del sueño. El 20% son hipersomnes, mientras que en el resto disminuye la eficiencia del sueño (53, 51). La hiposomnía, por otra parte, es una característica típica de los enfermos con manía (30).

Las alteraciones polisomnográficas de los pacientes deprimidos son variadas y aparecen con mayor frecuencia en los enfermos con depresión mayor endógena (ver tablas I y II). Como puede observarse, hay alteraciones en la arquitectura del sueño, en su continuidad y en SMOR, y en su ritmo circadiano. El acortamiento de la latencia en el primer SMOR aparece como uno de los marcadores más importantes de la depresión (29, 13). Al mismo tiempo se ha reportado una mayor densidad de movimientos oculares rápidos y una mayor duración del primer SMOR de la noche (31). Estos datos han llevado a postular la hipótesis de que el paciente se encuentra en una fase avanzada de depresión, lo cual explica las alteraciones del sueño ya descritas, su respuesta terapéutica a la manipulación del sueño (64) y las alteraciones afectivas estacionales.

Se ha sugerido que la disminución de la latencia en el primer SMOR, así como el aumento de la densidad

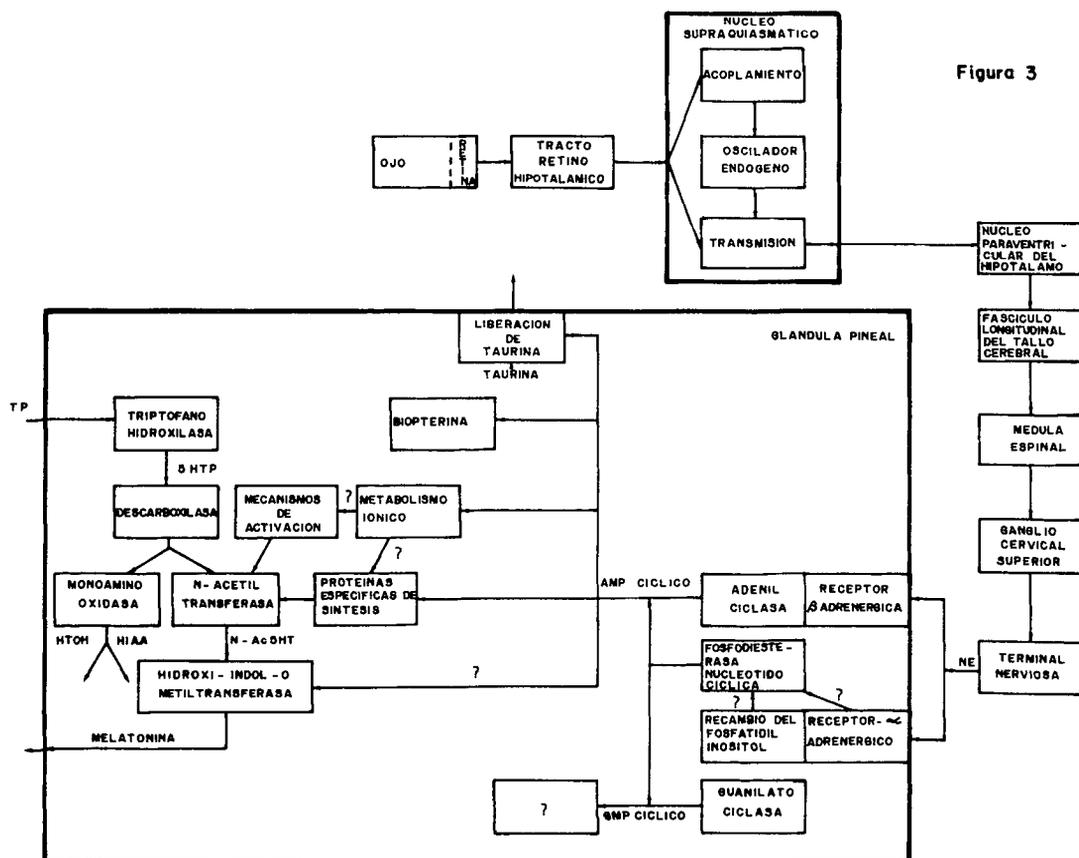


Figura 3

Tabla I

## ALTERACIONES DEL SUEÑO EN LA DEPRESION ENDOGENA

AUMENTO ESTADIO I (SUEÑO SUPERFICIAL)  
 DISMINUCION ESTADIO DELTA (III Y IV)  
 DISMINUCION DEL UMBRAL PARA DESPERTARES  
 AUMENTO DE DESPERTARES INTERMITENTES  
 DISMINUCION DE EFICIENCIA DE SUEÑO  
 AUMENTO DE CAMBIOS DE ESTADIO  
 DISMINUCION DEL TIEMPO TOTAL DE SUEÑO  
 AUMENTO DE LA LATENCIA A SUEÑO (INSOMNIO INICIAL)  
 AUMENTO DE LOS DESPERTARES MATUTINOS  
 AUMENTO DE LA DENSIDAD MOR  
 DISMINUCION DE LATENCIA MOR  
 AUMENTO DE LA DURACION DE LA DENSIDAD MOR Y DE LA DURACION DEL TIEMPO TOTAL DEL SMOR  
 AUMENTO DEL MOR EN EL PRIMER TERCIO DE LA NOCHE  
 DISMINUCION DEL MOR EN EL 2o. TERCIO DE LA NOCHE

Tomada de la referencia 51 con modificaciones

Tabla II

## ACORTAMIENTO DE LA LATENCIA AL PRIMER SMOR EN CONDICIONES DIFERENTES A LA DEPRESION ENDOGENA

Condición	Autores
Efectos circadianos normales	Maron y cols.
Experimentos de aislamiento en normales	Webb y Agnew Zulley Czeisler y cols.
Post-privación MOR	Dement
Insomnes "saludables"	Jones y Oswald
Narcolepsia	Rechtschaffen y cols.
Anorexia nervosa	Neil y cols.
Depresión secundaria	Lund y Berger
Alteraciones obsesivas	Inset y col.
Esquizofrenia en fase aguda	Stern y col.
Esquizofrénicos crónicos	Jus y col.
Esquizofrenia esquizoafectiva	Reich y cols. Kupfer y cols.
Hipomanía y manía	Mendels y Hawkins Post y cols. Guillin y cols.
Alcohólicos deprimidos	Spiker y cols.
Distimias subafectivas	Akiskal y cols.
Depresión situacional	Cartwright y cols.

Tomada de GILLIN J C, SITARAM N, WEHR T, Y COLS: Sleep and Affective Illness. En: R. M. Post and J. C. Ballenger *Neurobiology of Mood Disorders*. Williams and Wilkins. pp 157-189, Baltimore, 1984.

del mismo, se debe a que el paciente se ha privado de SMOR por largo tiempo en la etapa preclínica de la enfermedad, principalmente en las depresiones psicóticas. Las evidencias que apoyan esta hipótesis radican en los hallazgos polisomnográficos que se observan

después de la privación de SMOR (65). Sin embargo, aunque fuera cierta esta hipótesis aún quedaría sin explicar por qué el porcentaje de SMOR no es mayor en los deprimidos que en los sujetos sanos.

La hipótesis circadiana acerca de la fase avanzada del SMOR sugiere que ésta se ha recorrido en sentido inverso a la dirección de las manecillas del reloj, de tal manera que el SMOR que se presenta a las 22:00 ó 23:00 hrs, sería el correspondiente a la segunda mitad de la noche (56). Por los estudios de Maron y cols. (34) se conoce la propensión de los seres humanos para presentar SMOR. Este ritmo del SMOR es inverso al de la temperatura corporal, y similar al del cortisol (48).

Weitzman y cols. (65) estudiaron a voluntarios sanos en quienes se había invertido bruscamente la hora de dormir. En lugar de hacerlo de las 22:00 a las 07:00 hrs, se hizo de las 10:00 a las 17:00 hrs, y se les mantuvo así durante 3 semanas. Encontraron: a) acortamiento de la latencia en el primer SMOR; b) un SMOR de gran duración desde el inicio del sueño; c) alteraciones en la progresión del SMOR con mayor tiempo de SMOR en el primer tercio de la noche; d) aumento de despertares, principalmente en el tercer tercio de la noche y e) aumento del cortisol plasmático al principio del sueño. Todos estos datos, como se recordará, son muy similares a los observados en la depresión. Otros ritmos que se han reportado como alterados en la depresión son los de la temperatura y el de secreción de cortisol (4, 15). En cuanto a la temperatura, Avery y cols (4) reportaron que ni la temperatura rectal ni la timpánica disminuyen a lo largo del sueño, como ocurre en los voluntarios sanos. Esto puede deberse a que en los deprimidos, la disminución del estadio delta de sueño impide una sudoración profusa, que es común en este estadio y que favorece la pérdida de calor corporal.

Otra evidencia que apoya la hipótesis de la fase avanzada de la depresión se relaciona con el hecho de que el retardar el inicio del SMOR, o su disminución, puede tener efectos benéficos en la depresión y ser un fenómeno causal iniciador de cuadros de hipomanía en los enfermos bipolares (61). El papel terapéutico de la manipulación del SMOR se ha comprobado en diferentes estudios, tanto abiertos como de "doble ciego" (59, 50).

Para Vogel (59), los antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa, y los métodos físicos antidepresivos, tienen un mecanismo común de acción que se basa en sus propiedades para suprimir el SMOR. Los efectos que tiene la privación del SMOR sobre la depresión se han explicado de diversas formas. Este autor (52) privó a sujetos sanos del SMOR durante 4 noches y al cuarto día encontró un aumento del MHPG\* urinario de 24 hrs, situación que no se presentó en la maniobra de control de los despertares fuera del SMOR en los mismos sujetos. Por ello se ha postulado que el aumentar la disponibilidad de la norepinefrina puede ser benéfico para la privación del SMOR. Otra posibilidad que no se opone a la anterior es la que propone una resincronización temporal o un reacopla-

\*3 metoxi-4-hidróxi-feniletilenglicol.

miento de los osciladores desfasados. Sin embargo, a la fecha no se han realizado estudios que correlacionen ritmos circadianos biológicos en los enfermos deprimidos ni antes ni después de la privación del SMOR.

La segunda perspectiva cronobiológica se refiere a la posibilidad de que los pacientes con enfermedades afectivas tengan una desincronización interna de sus ritmos, similar a la observada en las experiencias de aislamiento. Esta posibilidad fue considerada por primera vez por Halberg (20), como ya se mencionó.

Este modelo se relaciona con los pacientes hipersomnes bipolares, en quienes se ha observado una ausencia de sueño cuando pasan de la depresión a la manía, lo que podría parecerse a un "día largo" en las condiciones de aislamiento experimental. Se ha supuesto que estos sujetos pueden tener oscilaciones rápidas y de mayor frecuencia (20).

De las diferentes alteraciones neuroendócrinas que se observan en los trastornos afectivos, las modificaciones en el patrón de secreción de cortisol son las que más se relacionan con los trastornos en el sistema cronobiológico. Dorg y cols (15) notaron que dentro del patrón de 24 hrs de secreción de cortisol, los enfermos deprimidos presentaban un pico de cortisol en la madrugada. En otro grupo de pacientes se ha comprobado una fase avanzada de cortisol (9). En algunos estudios se comprueba una hipersecreción de cortisol ligada a la severidad del cuadro clínico (14). Esto nos indica un aumento de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, quizás como resultado de una desinhibición del factor liberador de ACTH hipotalámico. Aparentemente el factor liberador de corticotrofina (CRF) es inhibido por las neuronas catecolaminérgicas (8, 54), lo cual explicaría, en parte, que por haber en la depresión una deficiencia de catecolaminas, este CRF y todo el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal esté hiperactivo.

Numerosos grupos han reportado cambios cronobiológicos en los sistemas de neurotransmisores en el sujeto deprimido. Riederer y cols. (46) han reportado cambios en el ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA); en el ácido homovanílico (HVA) y en el vanilil mandélico (VMA). Estos tres catabolitos se encuentran en una fase avanzada en los sujetos deprimidos en relación con los sujetos controles. El 3 metoxi-4-hidroxi-fenil-etileno-glicol también se encuentra adelantado por 3 horas en cuanto a su patrón de secreción en los sujetos deprimidos (62). Como ya se mencionó, el litio, un estabilizador del afecto, hace cambios de tipo correctivo en el ritmo de los neurotransmisores y en la sensibilidad de los receptores (26). Lo mismo se ha sugerido acerca de los antidepresivos tricíclicos y de los inhibi-

dores de la monoaminooxidasa (63). Estos últimos fármacos retardan la posición en fase de varios ritmos circadianos y pueden alargar los periodos intrínsecos de algunos osciladores. Vogel y cols. (59) han reportado que la privación del SMOR es efectiva como maniobra antidepresiva y es uno de los mecanismos comunes que se proponen para que una manipulación se considere como antidepresiva.

Una pregunta que surge después de exponer los datos anteriores se relaciona con la causalidad de los trastornos cronobiológicos sobre las alteraciones afectivas. Algunas experiencias en animales muestran que la lesión de ambos NSQ produce datos conductuales que sugieren depresión en aquellos animales que pierden la mayoría de sus ritmos (42).

Se ha postulado también que las alteraciones cronobiológicas en estos padecimientos pueden deberse a la oscilación más rápida de uno o de varios marcapasos endógenos. Sin embargo, algunos de los pocos experimentos de aislamiento que se han hecho con enfermos deprimidos, no han aportado datos que apoyen esta suposición (64).

Otra posibilidad causal para los trastornos cronobiológicos de las alteraciones afectivas podría ser el hecho de que las modificaciones en los neurotransmisores y en las hormonas cambian las fases del funcionamiento de los osciladores, y con ello sobrevienen los cambios descritos.

## Conclusiones

La importancia de una hipótesis cronobiológica en esta área de la psiquiatría radica en que ésta unifique una serie de hechos clínicos, biológicos y epidemiológicos, y que además explique de qué manera pueden beneficiarse los enfermos deprimidos con las manipulaciones cronobiológicas, tales como la privación parcial y total del sueño y la fototerapia, que pueden incluso ser causales de cuadros de hipomanía y manía en los enfermos bipolares.

Es un hecho que desde el punto de vista de la biología y, por lo tanto, de la filosofía, somos seres en el tiempo y, como tales, estamos expuestos a sus consecuencias. Es pues un área de sumo interés para la psiquiatría saber cómo confluyen una serie de disciplinas en el estudio de su fenomenología clínica. El tiempo endógeno y sus vivencias parecen estar en el centro de todo lo que se ha expuesto. Es necesario trabajar más en estas áreas (y dedicarles más tiempo), para comprender mejor la mirada de alteraciones cronobiológicas que ocurren en los trastornos afectivos.

## ANEXO

### Glosario\*

*Acrofase:* Angulo de fase de una cresta (valor máximo) de una función seno ajustada al dato crudo de un ritmo.

*Elemento Activo:* Componente de un sistema biológico, el cual es capaz de generar y autosostener oscilaciones.

\*Tomado de la referencia 38, con modificaciones.

*Amplitud:* Diferencias entre el máximo (o mínimo) y el valor medio en una oscilación sinusoidal.

*Ritmo Circadiano:* Ritmo biológico autosostenido, el cual, en el medioambiente natural del organismo,

está acoplado a un periodo de 24 hrs.

**Ritmo Circalunar:** Ritmo biológico autosostenido, el cual, en el medioambiente natural del organismo, se acopla a un periodo lunar (28 días).

**Ritmo Circa-anual:** Ritmo biológico autosostenido, el cual, en el medioambiente natural de un organismo, se acopla a un periodo de 365.25 días o a las variaciones en el medioambiente de acuerdo a las estaciones.

**Ritmos Acoplados a las Mareas:** Ritmos biológicos autosostenidos, los cuales en el medioambiente natural de un organismo se acoplan al periodo de las mareas oceánicas (12.4 hrs).

**Desincronización:** Pérdida de la sincronización entre dos o más ritmos, de tal forma que estos muestren periodos independientes.

**Ritmos Endógenos:** Ritmos autosostenidos generados dentro del organismo.

**Agente Acoplador:** Sinónimo de *Zeitgeber*.

**Acoplamiento:** Sincronización de un ritmo autosostenido con una oscilación directriz (*Zeitgeber*). Durante el acoplamiento la frecuencia de dos oscilaciones son las mismas o integran múltiplos de una y otra.

**Ritmos Exógenos:** Ritmo generado por la influencia de una periodicidad medioambiental en un organismo.

**Desincronización Externa:** Pérdida de la sincronización entre un ritmo y su *Zeitgeber*.

**Desincronización Interna Forzada:** Esta ocurre cuando se sujeta a un organismo a uno o más ciclos de *Zeitgebers*, el cual acopla sólo una parte de las variables circadianas de un organismo.

**Experimentos de Aislamiento (Free-Run):** Manifestación de los ritmos en condiciones constantes, esto es, en ausencia de los agentes acopladores (*Zeitgebers*).

**Frecuencia:** Recíproco de periodo.

**Infradiano:** Ritmo biológico con un periodo mayor que el de un ritmo circadiano.

**Desincronización Interna:** Pérdida de sincronización entre dos o más ritmos, de tal manera que éstos se manifiestan con diferente periodo en el mismo organismo.

**Valor Medio:** Media aritmética de todos los valores instantáneos de una variable oscilante dentro de un ciclo.

**Mediador:** Función neural o endócrina, la cual a través de sus oscilaciones puede transmitir información de periodos y fases de tal manera que puede sincronizar los ritmos en un órgano-blanco.

**Marcapaso:** Entidad funcional capaz de autosostener la oscilación que sincroniza otros ritmos.

**Elemento Pasivo:** Componente de un sistema biológico, el cual no es capaz de generar y autosostener la oscilación y cuyo ritmo es dirigido por otro oscilador.

**Periodo:** Intervalo de tiempo entre la recurrencia de una fase definida de un ritmo.

**Fase:** Estado instantáneo de una oscilación dentro de un periodo.

**Angulo de Fase:** Valores de la abscisa que corresponden a una fase de la oscilación, generalmente se da en grados, en donde la totalidad del periodo se define como 360 grados y el punto cero es arbitrario. Este puede ser dado en unidades de tiempo si la duración del periodo es constante.

**Diferencia de Angulo de Fase:** Es la diferencia entre los correspondientes ángulos de fase en dos osciladores acoplados, dado ya sea en grados o en unidades de tiempo.

**Control de Fase:** Control de un periodo y la relación de fase de un ritmo por un *Zeitgeber*.

**Desplazamiento de Fase:** Desplazamiento de una oscilación aislada, a lo largo del eje del tiempo; ésta puede ocurrir en forma instantánea después de varios ciclos pasajeros.

**Fotoperiodo:** Duración del periodo luminoso en un ciclo luz-oscuridad.

**Intervalo de Acoplamiento:** Intervalo de periodo en el cual una oscilación autosostenida puede ser acoplada a un *Zeitgeber*.

**Intervalo de Oscilación:** Diferencias entre el valor máximo y el valor mínimo (independientemente de la forma de la oscilación).

**Oscilador Secundario:** Oscilador dentro de un organismo, el cual es capaz de generar oscilaciones, pero el cual tiene menos estabilidad y persistencia que un marcapaso; esta estructura no está acoplada directamente por el *Zeitgeber* y puede no estar necesariamente sincronizada a otro oscilador.

**Trasductor:** Componente de un sistema biológico que detecta los ciclos de los *Zeitgebers* medioambientales y los convierte, de información temporal, en formas que puedan sincronizar los osciladores biológicos.

**Ultradiano:** Ritmos biológicos con un periodo más corto que aquél de un ritmo circadiano.

**Zeitgeber:** Oscilación medioambiental directriz, la cual acopla ritmos biológicos autosostenidos.

## BIBLIOGRAFIA

1. ACHOFF J: Circadian rhythms in man. *Science* 148: 1427-1432 1965.
2. ASCHOFF J, GERCKE U, WEVER R: Desynchronization of human circadian rhythms. *Japan J Physiol* 17: 450-457, 1967.
3. ASCHOFF J: Re-entrainment of circadian rhythms after phaseshifts of the zeitgeber. *Chronobiologia* 2: 23-78, 1978.
4. AVERY D H, WILDSCHIODTZ G, RAFAELSEN O J: Nocturnal temperature in affective illness. *J Affective Disord* 4: 61-71, 1982.
5. BECK-FRUS J, LJUNGGREN J G, THOREN M, VON ROSEN D, KJELLMAN B F, WETTERBERG L: Melatonin, cortisol and ACTH in patients with major depressive disorder and healthy humans with special references to the outcome of the dexamethasone suppression test. *Psychoneuroendocrinol* 10: 173-186, 1985.
6. BINKLEY S, RIEBMAN J B, REILLY K B: The pineal gland: a biological clock in vitro. *Science* 202: 1198-1201, 1978.
7. BUNNEY W E: The switch process in manic-depressive illness. *Arch Gen Psychiat* 27: 295-302, 1972.
8. CARROL B J, CURTIS G C, MENDELS J: Neuroendocrine regulation in depression. II Discrimination of depressed patients from non depressed patients. *Arch Gen Psychiat* 33: 1051-1058, 1976.
9. CONROY R T W L, HUGHES B D, MILLS J N: Circadian rhythm of plasma 11-hydroxy corticosteroid in psychiatric disorders. *Brit Med J* 3: 405-407, 1968.
10. CZEISLER C A, WEITZMAN E D, MOORE-EDE M C, ZIMMERMAN J C, KNAVER R S: Human sleep: its duration and organization depend on its circadian phase. *Science* 210: 1264-1267, 1980.
11. DAAN S: An effect of castration and testosterone replacement on a circadian pacemaker in mice (*mus. Musculus*). *Proc. Natl. Acad. Science USA* 72: 3744-3747, 1975.
12. DAAN S, PITTENDRIGH C S: Functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents II. The variability of phase response curves. *J Comp Physiol* 106: 253-266, 1976.
13. DE LA FUENTE J R, SALIN-PASCUAL R J, GUTIERREZ R, BERLANGA CISNEROS C, FERNANDEZ-GUARDIOLA A: Alteraciones en el sueño de enfermos deprimidos. *Salud Mental* 8: 57-59, 1985.
14. DOERR P, VON ZERSEN D, FISHLER M, SCHULZ H: Relationship between mood changes and adrenal cortical activity in a patient with a 48 hour unipolar depressive cycle. *J Affect Dis* 1: 93-104, 1979.
15. DOIG R J, MUMMERY R V, WILLS M R, ELKES A: Plasma cortisol levels in depression. *Br J Psychiat* 112: 1263-1267, 1966.
16. EASTWOOD M R, STIASNY S: Psychiatric disorders hospital admission and season. *Arch Gen Psychiat* 35: 769-771, 1978.
17. FULLER C A, SULZMAN F M, MOORE-EDE M C: Active and passive responses of circadian rhythms in body temperature to light-dark cycles. *Fed Proc* 37: 832, 1978.
18. FULTON J F, BAILEY P: Tumors in the region of the third ventricle: Their diagnosis and relation to pathological sleep. *J Nerv Ment Dis* 158: 738, 1929.
19. GUILLESPIE R D: *Sleep and the Treatment of its Disorders*. William Wood and Company. 1930.
20. HALBERG F: Physiologic Consideration Underlying Rhythmometry, with Special Reference to Emotional Illness. Symposium Bel-air III, Masson, Geneva. pp: 72-126, 1968.
21. KAFKA M S, WIRS-JUSTICE A, NABER D, MARANGES P J, O'DONOHUE T L, WEHR T A: Effect of lithium on circadian neurotransmitter receptor rhythms. *Neurophychobiol* 8: 41-59, 1982.
22. KASAL C, MENAKER M, PEREZ-POLO R: Circadian clock in culture: N-acetyltransferase activity of chick pineal glands oscillates in vitro. *Science* 203: 656-658, 1979.
23. KLEIN D C, SMOOT R, WELLER J L, HIGA S, MARKEY S P, CREED G J, JACOBOWITZ D M: Lesions of the paraventricular nucleus area of the hypothalamus disrupt the suprachiasmatic-spinal cord circuit in the melatonin rhythm generating system. *Brain Res Bull* 10: 647-652, 1982.
24. KRAMER B A, KATZ J L: Circadian temperature variation and depressive illness. *J Clin Psychiatry* 39: 439-444, 1978.
25. KRIPKE D F: Circadian rhythm disorders in manic-depressive. *Biol Psychiat* 13: 335-350, 1978.
26. KRIPKE D F, WYBORNEY V G: Lithium slows rat circadian activity rhythms. *Life Science* 26: 1319-1321, 1980.
27. KRIPKE D F, CRAIG R S, JANOWSKY D: Bright white light alleviates depression. *Psychiat Res* 10: 105-112, 1983.
28. KRONAUER R E, CZEISLER C A, PILATO S F, MOORE-EDE M C, WEITZMAN E D: Mathematical model of the human circadian system with two interacting oscillators. *Am J Physiol* 242: R 3-R17, 1982.
29. 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.
30. KUPFER D J, HIMMELHOCH J, SCHWARTZBURG M, ANDERSON C, BYCK R, DETRE J P: Hypersomnia in manic-depressive disease. *Dis Nerv Syst* 33: 720-724, 1972.
31. 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.
32. LEWY A J, KERN H A, ROSENTHAL N E, WEHR T A: Bright artificial light treatment of a manic-depressive patients with a seasonal mood cycle. *Am J Psychiat* 139: 1496-1454, 1982.
33. LEWY A J: Human melatonin secretion (III): A

- marker for the circadian system and the effects of light. En: r. m. Post y J. C. Ballanger (eds). *Neurobiology of mood disorders*. Williams and Wilkins. Baltimore pp 215-226, 1984.
34. MARON L RECHTSCHAFFEN A, WOLPERT E A: Sleep cycle during napping. *Arch Gen Psychiat* 11: 503-507, 1964.
  35. MENAKER M: Aspects of the Physiology of Circadian Rhythmicity in the Vertebrate Nervous System. En: F. O. Schmitt, y F. G. Worden (eds). MIT Press. Cambridge Mass. 479-489, 1974.
  36. MOORE R Y, LENN N J: A retinohypothalamic projection in the rat. *J Comp Neural* 146: 1-14, 1972.
  37. MOORE R Y, EICHLER V B: Loss of a circadian corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res* 42: 201-206, 1972.
  38. MOORE-EDE M C, SULZMAN F M, FULLER C A: *The clocks that time Us*. Harvard University Press, 1982.
  39. OOMURA Y, ONU T, NISHINO H, KITA H, SHIMIZU N, IZHIZUKA S, SASAKI K: Hypothalamic control of feeding behavior: modulation by the suprachiasmatic nucleus. En: M. Suda O. Hayaishi, H. Nakagawa, (eds) *Biological Rhythms A and their Central Mechanism*. Elsevier North-Holland. pp 295-308, 1979.
  40. PAPOUSEK M: Chronobiologische aspekkte der Zyklothymie. *Fortschritte der Neurologie, psychiatrie und Ihrer Grenzgebiete*, 43: 381-440, 1975.
  41. PASCHALIS C, PAVLOU A, PAPADIMITRION A: A stepped forty-eight hour manic-depressive cycle. *Birt J Psychiat* 137: 332-336, 1980.
  42. PICKARD G E, TURCK F W: The suprachiasmatic nuclei: two circadian clocks, *Brain Res* 268: 201-210, 1983.
  43. PITTENDRIGH C S, DAAN S: Circadian oscillation in rodents: A systematic increase of their frequency with age. *Science* 186: 548-550, 1974.
  44. POST R M, RUBENOW D R, BALLANGER J C: Conditioning, sensitization, and Kindling: Implications of the course of affective illness. En R. M. Post, J. C. Ballanger (eds) *Neurobiology of Mood Disorders*. Williams and Wilkins Baltimore. pp 432-466, 1984.
  45. RICHTER C P: *Biological Clocks in Medicine and Psychiatry*. Springfield, Illinois. C. C. Thomas. 1965.
  46. RIEDERER T: The daily rhythm of HVA, VMA, VA and 5-HIAA in depression syndrome. *J Neural Transm* 35: 23-45, 1974.
  47. ROSENTHAL N E, SACK D A, GILLIN J C, LEWY A J, GOODWIN F K, DAVENPORT Y, NEWSOME D, WEHR T A: Seasonal affective disorder: A Description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiat* 41: 72-80, 1984.
  48. RUSH J, GILES D E, ROFFWARG H P, PARKER C R: Sleep EEG and dexamethasone suppression test findings in outpatients with unipolar major depressive disorder. *Biol Psychiat* 17: 327-341, 1982.
  49. TAKAHASHI Y, KIPNIS D M, Daughaday W H: G H secretion during sleep. *J Clin Invest* 47: 2079, 1968.
  50. SALIN-PASCUAL R J, DE LA FUENTE J R: La manipulación del sueño como estrategia cronobiológica de investigación en psiquiatría. *Salud Mental* 6: 39-42, 1983.
  51. SALIN-PASCUAL R J: Hallazgos polisomnográficos en los pacientes deprimidos y su correlación neurobioquímica. *Salud Mental* 6: 18-25, 1983.
  52. SALIN-PASCUAL R J: Modificaciones en la excreción urinaria del MHPG como consecuencia de la privación del sueño de movimientos oculares rápidos en sujetos sanos. Tesis para obtener el grado de Maestro en Ciencias Médicas. UNAM. 1985.
  53. SCHIMIZU A, HIYAMA H, YAGASAKI A, TAKASHUSTI H, FUJIKI A, YOSHIDA I: Sleep of depressed patients with hipersomnia: a 24 hour poligraphic. *Walking Sleeping* 3: 335-339, 1979.
  54. SCHLESSER M A, WINOKUR G, SHERMAN B M: Genetic subtypes of unipolar primary depressive illness distinguished by hypothalamic pituitary adrenal axis activity. *Lancet* 1: 739-741, 1979.
  55. SHARMA K N, ANAND B K, DVA S, SINGH B: Role of stomach in regulation of activities of hypothalamic feeding centers. *Am J. Physiol* 201: 593-598, 1961.
  56. SNYDER F: NIH Studies of EEG Sleeps in Affective Illness. En: T. A. Williams., M. M. Katz, J. A. Shield, (eds) *Recent advances in the psychobiology of depressive illness*. DHEW Publication No. (HSM) 70-9053, Superintendent of documents. Washington, D.C. US. Government Printing Office pp 171-192, 1972.
  57. STETON M H, WATSON-WHITMYRE M: Physiology of the pineal and its hormone melatonin in annual reproduction in rodents. En R. J. Reiter, (ed) *The Pineal Gland*. Raven Press. New York. pp 109-153, 1984.
  58. VALSIK J A: The seasonal rhythm of menarche: A review. *Human Biol* 37: 75-90, 1965.
  59. VOGEL W: Review of REM sleep deprivation. *Arch Gen Psychiat* 32: 749-761, 1975.
  - 59A VOLKOW FERNANDEZ N, GOMEZ-MONT F, PEREZ-RINCON H: Ciclos y Ritmos en la Naturaleza. *Salud Mental* 3 (2) 27-35, Verano 1980.
  60. UNDERWOOD H: The Pineal and circadian rhythms. En: R J. Reiter (ed). *The Pineal Gland*. Raven Press. New York. 00221-251, 1984.
  61. WEHR T A, GOODWIN F K. Desynchronization of circadian rhythms as a possible source of manic-depressive cycles. *Psychopharmacol Bull* 16: 19-20, 1980.
  62. WEHRS T A, MUSCOTTOLA G, GOODWIN F K: Urinary MHPG circadian rhythm: Early timing (phase advance) in manic-depressives compared with normal subjects. *Arch Gen Psychiat* 37: 257-266, 1980.
  63. WEHR T A, GOODWIN F K: Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiat* 36: 555-559, 1979.
  64. WEHR A T: Biological rhythms and manic-depre-

- ssive illness. En: *Post, R. M.*, Ballanger, J. C. (eds). *Neurobiology of mod disorders*. Williams and Wilkins Baltimore MD, pp 190-206, 1984.
65. WEITZMAN E D, GOLDMACKER D, KRIPKE D, MAC GREGOR P, KREAM J, HELMAN L. Reversal of sleep-waking cycle: Effect on sleep stage pattern and certain neuroendocrine rhythms. *Trans Am Neurol Assoc* 22: 483-489, 1970.
66. WEVER R A: *The Circadian System of Man: Results of Experiments Under Temporal Isolation*. Springer-Verlag New York, 1979.
67. ZIMMERMAN N H, MENAKER M: The pineal gland. The pacemaker within the circadian system of the house sparrow. *Proc Natl Acad Sci USA* 76: 999-1003, 1979.