

Sueño y melancolía

R. Hernández-Ribas y E. Martínez-Amorós

INTRODUCCIÓN

El sueño es un estado fisiológico, rítmico y de baja conciencia, que aparece cada 24 horas, alternado con el estado de vigilia. Los trastornos del sueño tienen una elevada prevalencia en la población general, entre el 10 y 35%,^{1,2} y sus manifestaciones clínicas pueden repercutir en todos los ámbitos de la vida de los sujetos que los padecen, ya sea en forma de afectación de las relaciones interpersonales, de aparición de psicopatología o de complicaciones físicas secundarias.

En los trastornos depresivos, las alteraciones del sueño son prácticamente una constante, y constituyen uno de los criterios diagnósticos de la depresión. Por este motivo, dichas alteraciones aparecen en las principales escalas de evaluación de la depresión como síntomas nucleares de la misma. De hecho, se estima que alrededor del 80% de los pacientes depresivos presenta insomnio,^{3,4} bien en forma de dificultades de conciliación (insomnio inicial), despertares intermitentes (insomnio medio), despertar precoz (insomnio terminal) o sueño no reparador. Además, la presencia de insomnio precede, en el 40% de los casos, al episodio depresivo,⁴ pudiéndose considerar un síntoma prodromático.⁵ Asimismo, la persistencia de insomnio se ha considerado un factor de riesgo para la aparición de nuevos episodios depresivos⁶ en pacientes con trastorno depresivo mayor. De hecho, se ha considerado que una correcta higiene del sueño y un ritmo estable de despertar son esenciales para la prevención de recidivas en pacientes depresivos remitidos.^{7,8}

La melancolía ha sido considerada como un trastorno depresivo de causa interna, biológica y genéticamente condicionada, que se caracteriza por un conjunto sintomático claramente homogéneo. Entre estos síntomas, cabe destacar aquellos que se relacionan con las esferas afectiva,

cognitiva, vegetativa o motora (como la cualidad distinta del humor, la mejoría vespertina, el despertar precoz o el insomnio tardío, los trastornos psicomotores, la anorexia y la pérdida de peso, la culpa excesiva). Algunos de estos síntomas se relacionan con los ritmos endógenos o biológicos, los cuales se definen como variaciones cíclicas en diversas funciones conductuales y fisiológicas, como el ciclo sueño-vigilia, y están presentes en todos los organismos vivos. En este sentido, tanto en la depresión unipolar como en la bipolar, la evidencia científica ha vinculado la mejoría vespertina y el insomnio tardío con un avance de fase de los ritmos endógenos circadianos (de variación diaria)^{9,10} (v. cap. 3). Así, aunque los trastornos del sueño constituyen una constante en los procesos depresivos, en la melancolía podrían definirse como marcadores específicos de la misma, y relacionarse de forma directa con alteraciones neurobiológicas.

FISIOLOGÍA BÁSICA DEL SUEÑO

¿Cómo estudiar el insomnio y otras alteraciones del sueño?

Para evaluar correctamente el insomnio, es preciso realizar una anamnesis detallada. En general, el insomnio es un síntoma y no un diagnóstico definitivo (excepto en algunos casos, como en el insomnio idiopático), y suele aparecer en el contexto de otros trastornos (mentales o físicos), en situaciones estresantes agudas, cambios ambientales o uso de fármacos o sustancias estimulantes. Por todo ello, antes de iniciar un abordaje farmacológico, deberemos realizar una correcta anamnesis y una exploración psicopatológica, así como identificar posibles factores desencadenantes. Además, la información obtenida durante la entrevista sobre el inicio, la duración y la evolu-

ción puede ayudarnos a establecer un diagnóstico correcto.

Una vez realizada la anamnesis, las escalas y los tests psicométricos nos permitirán evaluar aspectos subjetivos del sueño. Una de las escalas más usadas en psiquiatría es el *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI),^{11,12} que permite evaluar la calidad del sueño en las personas con trastornos mentales. Concretamente, esta escala consta de 24 ítems, que evalúan, en el último mes, la latencia, la duración, la calidad subjetiva y la eficiencia habitual del sueño, las perturbaciones del mismo (tos, ronquido, frío, calor, necesidad de levantarse para ir al baño), el uso de medicación hipnótica y la existencia de disfunción diurna (hipersomnia y cansancio), proporcionando así una información global de la calidad del sueño.

El Cuestionario Oviedo de Sueño (COS),¹³ fue desarrollado como instrumento diagnóstico sencillo y fácil de aplicar, siguiendo los criterios *Clasificación Internacional de Enfermedades* (CIE-10)¹⁴ y *Diagnostic and Statistic Manual* (DSM-IV-TR).¹⁵ Consiste en una entrevista semiestructurada, compuesta por 15 ítems, que hacen referencia a la satisfacción subjetiva con el sueño, la existencia de insomnio o hipersomnia, la posible existencia de parasomnias y trastornos de tipo orgánico, etc. Asimismo, el cuestionario proporciona información sobre la gravedad del posible trastorno.

Sin embargo, la forma más objetiva de analizar el patrón del sueño y sus posibles alteraciones consiste en realizar un estudio polisomnográfico, que nos permite registrar múltiples variables fisiológicas durante el sueño nocturno. Gracias a la polisomnografía, podemos determinar parámetros objetivos del sueño y otras variables relacionadas, mediante la combinación de un electroencefalograma (para medir la actividad eléctrica cerebral), un electromiograma (EMG) (para medir el tono muscular), un electrooculograma (para medir los movimientos oculares), un electrocardiograma y el registro nasal y oral del flujo de aire. Los parámetros analizados incluyen aspectos como la latencia, el tiempo total de sueño nocturno, la eficacia del sueño, el número de despertares y la duración de los mismos y el porcentaje de tiempo total de sueño pasado en cada fase, permitiendo, en definitiva, identificar y delimitar la arquitectura del sueño. Además, la polisomnografía permite registrar otras variables relacionadas con problemas específicos durante el sueño,

como la existencia de apneas o el movimiento periódico de las piernas, y otros, como la saturación de oxígeno arterial. De todos modos, la polisomnografía no está indicada de forma rutinaria para valorar el insomnio o los trastornos del ritmo circadiano, sino que se reserva para casos atípicos o resistentes al tratamiento,¹⁶ o en aquellos casos que presentan síntomas adicionales de apnea del sueño, movimientos periódicos de las extremidades o parasomnias.

Por otro lado, otros trastornos del sueño, como la somnolencia diurna, pueden objetivarse mediante la prueba de latencia múltiple del sueño, que es una variedad de polisomnografía.

Fases y arquitectura del sueño

La polisomnografía permite identificar dos tipos de sueño: el sueño de ondas lentas, o sueño no REM (NREM), sin movimientos rápidos de los ojos, y el sueño rápido, con movimientos rápidos de los ojos, o sueño paradójico (sueño REM o *rapid eye movement*), que se caracteriza por tener unos registros fisiológicos y polisomnográficos similares a los del estado de vigilia.

En el sueño NREM se distinguen tres fases: fase I, fase II y fase del sueño δ (fases III y IV). En la tabla 11-1 quedan recogidas las principales características de las fases del sueño.

En un adulto normal, la fase I va seguida del paso a fase II, y, posteriormente, a la fase δ . Tras unos breves minutos de reaparición de la fase II, aparece el período REM, que suele tener una duración inferior a 5 minutos. Durante la noche, la alternancia del sueño NREM-REM se produce en varias ocasiones (ciclos de 90 a 110 minutos), y pueden aparecer períodos breves de vigilia. Los estadios del sueño pueden verse afectados por factores individuales y ambientales, siendo la edad el factor más importante de ellos.¹⁷

ALTERACIONES DEL SUEÑO DESCRITAS EN LA MELANCOLÍA

El insomnio hace referencia a la dificultad para quedarse dormido, la presencia de despertares frecuentes o prolongados, la calidad del sueño inadecuada o la corta duración del sueño total en un individuo que dispone del tiempo adecuado para dormir. El insomnio se caracteriza por presentar una o más de las siguientes características:

Tabla 11-1. Fases del sueño

		Duración	EEG, EMG, EOG	
Sueño NREM	Fase I	Fase transitoria entre la vigilia y el sueño, < 7 minutos (2-5% del sueño total)	↓ actividad α , actividad tónica disminuida, movimientos lentos de los ojos	↑ en el sueño fragmentado
	Fase II	Sigue a la fase I (50% del sueño total)	Actividad de bajo voltaje, husos de sueño y complejos K, actividad tónica de menor amplitud, movimientos oculares raros	Profundidad similar al sueño REM
	Fase Delta	Fase III y IV del sueño (15-25% del sueño total)	Ondas lentas de gran amplitud, EMG activo (tónicamente)	Sueño profundo
Sueño REM		20-25% del sueño total. Aparece a los 90 minutos; corta duración, hasta 30 minutos en el último episodio	Actividad de bajo voltaje y frecuencias mixtas (ondas en dientes de sierra), movimientos rápidos de los ojos, atonía muscular generalizada y fenómenos vegetativos	Actividad onírica

Véase explicación de las siglas en el texto.

- Dificultad para conciliar el sueño, o insomnio inicial o de primera fase: latencia del sueño superior a 30 minutos.
- Dificultad para mantener el sueño, denominado insomnio de mantenimiento, insomnio medio o de segunda fase.
- Despertar precoz, o insomnio terminal o de tercera fase: la persona se despierta y es incapaz de volver a conciliar el sueño.
- Sueño no reparador.

Asimismo, la presencia de insomnio puede conllevar, en la vida diaria de las personas que lo padecen, la aparición de síntomas como irritabilidad, disforia, dificultad para tolerar el estrés, dificultad para concentrarse y otras quejas cognitivas, fatiga y cansancio.

Los distintos manuales diagnósticos definen el insomnio desde distintas perspectivas (Tabla 11-2).¹⁸ La *International Classification of Sleep Disorders* (ICSD-2)¹⁹ subdivide el insomnio en categorías etiológicas descriptivas (p. ej., insomnio causado por un trastorno mental).

El DSM-IV-TR,¹⁵ en cambio, diferencia el insomnio primario del insomnio relacionado con una categoría de los ejes I o II.

La CIE-10¹⁴ realiza la clasificación basándose en la patología subyacente (p. ej., insomnio de origen no orgánico y trastorno no orgánico del ritmo sueño/vigilia).

Finalmente, según la *American Sleep Disorders Association* (ASDA),²⁰ los trastornos del sueño se clasifican en:

- Trastornos del inicio y mantenimiento del sueño (insomnio).
- Trastornos por somnolencia excesiva.
- Trastornos del ritmo sueño-vigilia.
- Disfunciones asociadas al sueño, a las fases del sueño o a la vigilia parcial.

El diagnóstico de la depresión es fundamentalmente clínico, y, en el caso del trastorno depresivo mayor, uno de los principales criterios diagnósticos es la alteración del sueño, describiéndose tanto problemas de insomnio como de hipersomnia (Tabla 11-3).

A pesar de que el insomnio no es patognomónico de ningún trastorno mental, la presencia de despertar precoz o insomnio terminal ha sido considerada un síntoma específico de endogenicidad. En este sentido, Rush y Weissenburger²¹ describieron el despertar precoz como uno de los síntomas melancólicos más representativos, después de analizar los criterios diagnósticos de melancolía de nueve acreditados sistemas diagnósticos, ya que estaba incluido en siete de los mismos (Tabla 11-4). Siguiendo esta línea, en los criterios DSM-IV-TR (Tabla 11-5) el despertar precoz es considerado como uno de los especificadores de melancolía.

Tabla 11-2. Definición de insomnio

Manual diagnóstico	Criterios diagnósticos del insomnio
ICSD-2	<ol style="list-style-type: none"> 1. Queja de dificultad para conciliar el sueño, dificultad para mantener el sueño o despertar demasiado temprano, o sueño no reparador o de baja calidad de forma crónica. 2. La dificultad para dormir mencionada anteriormente ocurre, a pesar de la oportunidad y las circunstancias adecuadas para dormir. 3. El paciente relata, al menos, una de las siguientes formas de alteración diurna relacionada con la dificultad para dormir por la noche: cansancio o malestar; alteración de la concentración, la atención o la memoria; disfunción social o vocacional, o mal desempeño escolar; alteración del estado de ánimo o irritabilidad; somnolencia diurna; reducción de la motivación, la energía o la iniciativa; propensión a cometer errores o a tener accidentes en el trabajo, o mientras se conduce un vehículo; tensión, cefaleas o síntomas gastrointestinales en respuesta a la falta de sueño; preocupaciones o inquietudes en relación con el sueño.
DSM-IV-TR	<ol style="list-style-type: none"> 1. La queja predominante es la dificultad para iniciar o mantener el sueño; sueño no reparador, durante un período mínimo de un mes. 2. La alteración del sueño (o el cansancio diurno asociado) causa alteración o deterioro clínicamente significativo de las relaciones sociales, ocupacionales o en otras áreas importantes del funcionamiento. 3. La alteración del sueño no se produce exclusivamente durante el curso de narcolepsia, trastorno del sueño relacionado con el ritmo circadiano o una parasomnia. 4. La alteración no se produce exclusivamente durante el curso de otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada, <i>delirium</i>). 5. La alteración no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., sustancia de abuso, fármaco prescrito) o de una enfermedad médica general.
CIE-10	Un estado de cantidad o calidad del sueño insatisfactoria, que persiste durante un período considerable, caracterizado por dificultad para conciliar el sueño, dificultad para mantener el sueño o despertar temprano por la mañana. El insomnio es un síntoma frecuente de muchos trastornos mentales y físicos, y debería clasificarse aquí, junto con el trastorno básico, sólo si domina el cuadro clínico.
Modificada de Mai E, 2008. ICSD-2, <i>International Classification of Sleep Disorders</i> , segunda edición; DSM-IV-TR, <i>Diagnostic and Statistic Manual</i> , cuarta edición, texto revisado; CIE-10, <i>Clasificación Internacional de Enfermedades</i> , décima versión.	

En los últimos años, las líneas de investigación sobre el estudio de las alteraciones del sueño presentes en los trastornos mentales, y en concreto en la depresión, se han encaminado hacia la búsqueda de alteraciones específicas que puedan considerarse marcadores biológicos, con el objetivo de delimitar sus implicaciones nosológicas en la etiopatogenia de los trastornos y como factores pronósticos.

Se han descrito varias hipótesis para intentar explicar los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en las alteraciones del sueño en la depresión. Concretamente, se han descrito:

- La hipótesis neuroendocrina (sobreactividad del sistema hipotálamo-hipófiso-corticosuprarrenal).
- El modelo teórico dual, propuesto para explicar la regulación del sueño normal mediante dos procesos fisiológicos interactuantes (v. cap. 3).

- Anormalidades en el ritmo circadiano (v. cap. 3).
- La hipótesis monoaminérgica (según la cual, la regulación del sueño REM dependería del balance entre los sistemas colinérgico y aminérgico).

Si nos centramos en las alteraciones del sueño REM, ya en la década de 1970 fueron propuestas como potenciales marcadores de la depresión,²² habiéndose descrito alteraciones que afectan desde la continuación y duración del sueño hasta la cantidad o la latencia de sueño REM (los cambios descritos se especifican en la tabla 11-6).²³

En la depresión melancólica, la distribución anormal del sueño REM durante la noche se ha interpretado como el resultado de un avance de fase del sistema circadiano endógeno y de relaciones de fase anormales entre varios ritmos diurnos.²⁴⁻²⁶

Tabla 11-3. Criterios DSM-IV-TR de episodio depresivo mayor

	Sí	No
A. Presencia de 5 (o más) de los siguientes síntomas durante un periodo de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser: (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o de la capacidad para el placer.		
1. Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día, según lo indica el propio sujeto (p. ej., se siente triste o vacío), o la observación realizada por otros (p. ej., llanto).		
2. Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás).		
3. Pérdida importante de peso sin estar a dieta o aumento de peso (p. ej., un cambio de más del 5% del peso corporal en 1 mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día.		
4. Insomnio o hipersomnia casi cada día.		
5. Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido).		
6. Fatiga o pérdida de energía casi cada día.		
7. Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo).		
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena).		
9. Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente, sin un plan específico, o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.		
B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.		
C. Los síntomas provocan malestar significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.		
D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o una enfermedad médica (p. ej., hipotiroidismo).		
E. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de duelo (p. ej., después de la pérdida de un ser querido), persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.		
DSM-IV-TR, <i>Diagnostic and Statistic Manual</i> , cuarta edición, texto revisado; 2000.		

De forma específica, en los cuadros depresivos endógenos es constante una serie de hallazgos polisomnográficos:

- Trastornos de la continuidad del sueño: aumento de la latencia del sueño, incremento del número de vigias, despertar precoz.
- Disminución de las fases III y IV (sueño lento o profundo), con cambio de la actividad δ (disminución en el primer período NREM e incremento en el segundo).
- Disminución de la latencia REM (típicamente inferior a 40 minutos).
- Alteración de la distribución temporal del sueño REM: aumento del tiempo y de la actividad en la primera mitad de la noche (aumento de la densidad y de la duración del sueño REM).

En la tabla 11-7 se resumen los principales estudios y resultados comparativos entre depresión endógena y no endógena.²³ Inicialmente, la disminución de la latencia REM fue postulada como un marcador psicobiológico de depresión endógena,^{22,27} pero dicho aspecto no ha sido confirmado de forma fehaciente en estudios comparativos posteriores.²⁸ Del mismo modo, dicha alteración del sueño REM ha sido encontrada en otros trastornos mentales.²⁹⁻³¹

Otras alteraciones del sueño en la depresión, como la reducción de las ondas lentas del sueño, también han sido encontradas en los trastornos de ansiedad, en la esquizofrenia y en el trastorno por estrés postraumático.³⁰⁻³³

Tabla 11-4. Síntomas de melancolía en nueve criterios diagnósticos: coincidencias y divergencias en nueve criterios diagnósticos acreditados

Síntomas	Coincidencia
Inhibición motora	9
Insomnio tardío	7
Empeoramiento matutino	7
Pérdida de peso	7
Agitación	6
Culpa	5
Anhedonia	4
Cualidad distinta del humor	4
Pérdida de apetito	4
Delirios	3
Arreactividad	3
Pérdida de interés	3
Insomnio inicial	2
Desesperanza	1
Ideación y conducta suicida	1
Ansiedad-disforia	1

Modificada de Vallejo J, 2005.⁴³ Coincidencias según criterios DSM-III (*Diagnostic and Statistic Manual*), DSM-III-TR (texto revisado), *Research Diagnostic Criteria* (RDC), *World Health Organization* (WHO), Escala de Newcastle, *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS), *Michigan Discrimination Index* (MDI), *Chicago Medical School Index* de depresión endógena (CHI).

Implicaciones terapéuticas

La mayoría de los fármacos antidepresivos han demostrado ser capaces de modificar la arquitectura del sueño;³⁴ principalmente, retrasando el inicio del sueño REM, reduciéndolo e

incrementando las ondas lentas.³⁵ De hecho, la capacidad de los antidepresivos de suprimir el sueño REM fue inicialmente considerada como hipótesis en el mecanismo de acción de dichos fármacos, y ha sido consistentemente observada.

Esta capacidad parece ser específica de los antidepresivos clásicos (amitriptilina, clomipramina, imipramina), los tetracíclicos, los fármacos inhibidores de la recaptación de la serotonina y los inhibidores de la monoaminooxidasa.³⁶

Se ha considerado que las alteraciones del sueño podrían tener un valor predictivo de respuesta al tratamiento; concretamente, se han relacionado, de forma directa, el grado de supresión REM y la prolongación de la latencia REM inducidos por la amitriptilina y la respuesta favorable a dicho fármaco.²⁷ Sin embargo, otros, como la trazodona, no suprimirían el sueño REM; e incluso algunos, como la nefazadona o la moclobemida, lo incrementarían, contradiciendo así la hipótesis inicial anteriormente descrita.^{34,36-38} Además, la influencia de los fármacos sobre el sueño NREM ha resultado menos evidente y consistente.³⁹

Otros fármacos, como la agomelatina (agonista MT1 y MT2 [melatonina] y antagonista 5-HT2C), incrementan las ondas lentas del sueño y normalizan el sueño REM en los pacientes depresivos.³⁶ En este sentido, de los resultados de los estudios más recientes se deduce que el mecanismo de acción de los antidepresivos no dependería exclusivamente de la supresión del sueño REM,²³ y, de hecho, a la luz de los trabajos analizados, otros cambios en la arquitectura del sueño podrían vincularse al mecanismo de acción

Tabla 11-5. Criterios para la especificación de síntomas melancólicos DMS-IV-TR

	Sí	No
A. Presencia de uno de los siguientes síntomas durante el período más grave del episodio actual:		
1. Pérdida de placer en todas o casi todas las actividades.		
2. Falta de reactividad a los estímulos habitualmente placenteros (no se siente mejor, ni siquiera temporalmente, cuando sucede algo bueno).		
B. Tres o más de los siguientes:		
1. Una cualidad distintiva del estado de ánimo depresivo (p. ej., el estado de ánimo depresivo se experimenta de forma distinta al tipo de sentimiento experimentado tras la muerte de un ser querido).		
2. La depresión es habitualmente peor por la mañana.		
3. Despertar precoz (al menos 2 horas antes de la hora habitual de despertarse).		
4. Enlentecimiento o agitación psicomotores.		
5. Anorexia significativa o pérdida de peso.		
6. Culpabilidad excesiva o inapropiada.		

DSM-IV-TR, *Diagnostic and Statistic Manual*, cuarta edición, texto revisado; 2000.

Tabla 11-6. Alteraciones de la arquitectura del sueño en la depresión

- Afectación de la continuación y duración del sueño
- Disminución del sueño profundo (fases III y IV)
- Reducción de las ondas lentas
- Disminución de la latencia REM
- Acortamiento del intervalo entre el inicio del sueño y el primer período REM
- Incremento de la proporción del sueño REM en la primera parte de la noche
- Incremento de la cantidad de sueño REM
- Prolongación del primer período REM
- Incremento del número de movimientos oculares durante el período REM (densidad REM)

Principales alteraciones de la arquitectura del sueño descritas en la depresión. REM, *rapid eye movement*.

de los antidepresivos. Los efectos de algunos psicofármacos sedativos quedan resumidos en la tabla 11-8.⁴⁰

Por otra parte, la aplicación de conceptos cronobiológicos al estudio de los trastornos afectivos ha aportado estrategias terapéuticas eficaces, como la privación del sueño y la fototerapia. Concretamente, se han descrito mejorías rápidas y sustanciales de los síntomas depresivos tras una noche de privación de sueño total en pacientes melancólicos (este aspecto es ampliamente tratado en el capítulo 3);^{41,42} sin embargo, dicha mejoría es de poca duración, ya que en el 50-80% de los pacientes respondedores los síntomas reaparecen, total o parcialmente, de forma temprana.⁴³

Tabla 11-7. Alteraciones del sueño: depresión endógena/no endógena

Estudio	Características muestra	Ondas lentas	Sueño REM	
			Latencia REM	Densidad REM
Kupfer, 1976	DE (n = 18) unipolar y bipolar frente a NDE (n = 11) con TUS	No hay diferencias	Acortamiento en DE	No hay datos
Kupfer et al., 1978	DE (n = 47) frente a NDE (n = 48); 66 hospitalizados y 29 ambulatorios	No hay datos	Acortamiento en DE	Incremento en DE
Akiskal et al., 1975	49 DE frente a 9 NDE (ambulatorios)	No hay datos	Acortamiento en DE	No hay datos
Berger et al., 1982	20 DE frente a 19 NDE (hospitalizados)	No hay diferencias	No hay diferencias	No hay datos
Rush et al., 1982	32 DE frente a 38 NDE (depresión unipolar según RDC)	No hay diferencias	Acortamiento en DE	No hay diferencias
Thase et al., 1984	23 DE frente a 23 NDE (depresión unipolar según RDC)	No hay diferencias	No hay diferencias	No hay diferencias
Giles et al., 1986	49 DE frente a 19 NDE (depresión unipolar según RDC)	No hay datos	Acortamiento en DE	No hay datos
Giles et al., 1987	88 DE frente a 15 NDE (depresión unipolar según RDC)	No hay datos	Acortamiento en DE	No hay diferencias
Kerkhofs et al., 1988	127 DE frente a 26 NDE (hospitalizados)	Disminución en DE	Acortamiento en DE	No hay datos
Riemann et al., 1994	TDM según DSM-III (113 DE frente a 65 NDE)	No hay diferencias	No hay diferencias	No hay diferencias
Hubain et al., 1996	155 DE frente a 55 NDE (depresión según RDC y DE según NEDDI)	No hay diferencias	No hay diferencias	No hay datos

Modificada de Tsuno et al., 2005. 23 DE, depresión endógena; NDE, depresión no endógena; REM, *rapid eye movement*; TUS, trastorno por uso de sustancias; RDC, *Research Diagnostic Criteria*; TDM, trastorno depresivo mayor; DSM-III, *Diagnostic and Statistic Manual*; NEDDI, *Newcastle Endogenous Depression Diagnostic Index*.

Tabla 11-8. Efectos sobre el sueño de psicofármacos

Fármaco	Latencia del sueño	Eficacia	Cantidad sueño NREM (3 y 4)	Sueño REM
Trazodona	↓	= 0 ↑	↑	= cantidad
Amitriptilina	↓	↑	=	↓ cantidad; ↑ densidad
Mirtazapina	↓	↑	=	=
Melatonina	↓	= 0 ↑	=	=
Gabapentina	↓	= 0 ↑	↑	= 0 ↓
Olanzapina Quetiapina	↓ 0 =	↑	↑	= 0 ↓

Modificada de Buysse et al., 2009. Efectos sobre el sueño de algunos de los fármacos sedativos más usados.

Otras implicaciones

Una cuestión central es si las alteraciones del sueño de los pacientes con depresión son marcadores de estado o de rasgo. Las anomalías estado-dependientes reflejarían procesos neurobiológicos transitorios y subyacentes al episodio agudo; en cambio, los marcadores de rasgo o vulnerabilidad sugerirían un incremento del riesgo de presentar un episodio o una recurrencia ligada a la transmisión genética del trastorno.²³ En esta línea, algunos estudios han objetivado una tendencia de las alteraciones del sueño REM a normalizarse con la remisión del episodio tras un tratamiento.^{44,45} Otros estudios sugieren que las anomalías del sueño no serían estado-dependientes, ya que persistían durante la remisión.⁴⁶⁻⁴⁸ De hecho, la persistencia de alteraciones del sueño en pacientes depresivos ha sido considerada importante desde el punto de vista pronóstico. En este sentido, la persistencia de un acortamiento de la latencia REM a nivel polisomnográfico o de alteraciones del sueño sintomáticas, cuando el paciente ha alcanzado la remisión clínica, suponen un indicador de vulnerabilidad, asociándose a un elevado riesgo de recidiva.^{6,49-51}

Otros autores⁵² también sugirieron que los pacientes depresivos con menor cantidad de ondas lentas presentaban recurrencias más rápidas y con mayor frecuencia. Estos hallazgos, aunque los períodos de seguimiento de los estudios podrían considerarse cortos (6-24 meses), podrían sugerir un rasgo o vulnerabilidad característica de

algunas de las alteraciones del sueño en los pacientes con depresión.²³

Asimismo, las alteraciones del sueño también han sido consideradas como un factor de riesgo de conductas suicidas en pacientes con depresión mayor.^{53,54}

CONCLUSIONES

Por todo lo expuesto en este capítulo, parece evidente que existe una relación entre las alteraciones del estado de ánimo y los trastornos del sueño. Dicha relación es mucho más específica si nos centramos en la depresión melancólica, cuyos síntomas vinculados a alteraciones del ciclo sueño-vigilia le confieren un aspecto diferenciado del resto de los trastornos afectivos. A pesar de ello, el estudio de los mecanismos neurobiológicos subyacentes a los trastornos del sueño en la melancolía no ha aportado resultados concluyentes, siendo hasta la fecha un tema sujeto a controversia. De todas formas, hechos como la repercusión en la calidad de vida del paciente, la vinculación con el pronóstico y la evolución de la clínica melancólica o las implicaciones terapéuticas, hacen aconsejable seguir teniendo en cuenta los trastornos del sueño en el estudio de las bases neurobiológicas de la melancolía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Balter MB, Uhlenhuth EH. New epidemiologic findings about insomnia and its treatment. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 Suppl: 34-39; discussion 40-42.

2. Simon GE, VonKorff M. Prevalence, burden and treatment of insomnia in primary care. *Am J Psychiatry* 1997; 154(10): 1417-1423.
3. Armitage R. Sleep and circadian rhythms in mood disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115 (Suppl. 433): 104-115.
4. Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ. Epidemiology of insomnia depression and anxiety. *Sleep* 2005; 28: 1457-1464.
5. Perlis ML, Giles DE, Buysse DJ, Tu X, Kupfer DJ. Self-reported sleep disturbance as a prodromal symptom in recurrent depression. *J Affect Disord* 1997; 42(2-3): 209-212.
6. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry* 1996 Mar 15; 39(6): 411-418.
7. Brown LF, Reynolds CF III, Monk TH et al. Social rhythm stability following late-life spousal bereavement: associations with depression and sleep impairment. *Psychiatric Res* 1996; 62: 161-169.
8. Frank E, Hlastala S, Ritenour A et al. Inducing lifestyle regularity in recovering bipolar disorder patients: results from Maintenance Therapies in Bipolar Disorder protocol. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 1165-1173.
9. Wehr TA, Wirz-Justice A. A circadian rhythm mechanism in affective illness and in antidepressant drug action. *Pharmacopsychiatry* 1982; 15: 31-39.
10. Koenigsberg HW, Teicher MH, Mitropoulou V et al. 24-h monitoring of plasma norepinephrine, MHPH, cortisol, growth hormone and prolactin in depression. *J Psychiatry Res* 2004; 38: 503-511.
11. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatr Res* 1989; 28: 193-213.
12. Macías Fernández JA, Royuela Rico A. La versión española del Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh. *Informaciones Psiquiátricas* 1996; 146: 465-472.
13. Bobes García J, González G-Portilla MP, Sáiz Martínez PA, Bascarán Fernández MT, Iglesias Álvarez C, Fernández Domínguez JM. Propiedades psicométricas del Cuestionario Oviedo de Sueño. *Psicothema* 2000; 12: 107-112.
14. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva (Switzerland): World Health Organization, 1992.
15. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV-TR). 4th edition. Text Revision. Washington DC; American Psychiatric Association; 2000.
16. Chesson AL, Ferber RA, Fry JM et al. The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997; 20: 423-487.
17. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C et al. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human life span. *Sleep* 2004; 27: 1255-1273.
18. Mai E, Buysse DJ. Insomnia: prevalence, impact, pathogenesis, differential diagnosis and evaluation. *Sleep Med Clin* 2008; 3(2): 167-174.
19. American Academy of Sleep Medicine. The International classification of sleep disorders, second edition (ICSD-2): diagnostic and coding manual. 2nd edition. Westchester (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2005.
20. Association of Sleep Disorders Centers: Diagnostic classification of sleep and arousal disorders. *Sleep* 1979; 2: 1-137.
21. Rush A, Weissenburger J. Melancholic symptom features. En: Widiger T, Frances A, Pinar H et al. *DSM-IV Sourcebook*, vol. 2. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
22. Kupfer DJ. REM latency: a psychobiological marker for primary depressive disease. *Biol Psychiatry* 1976; 11: 159-174.
23. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1254-1269.
24. Wehr TA, Wirz-Justice A, Goodwin FK, Duncan W, Gillin JC. Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. *Science* 1979; 206(4419): 710-713.
25. Linkowski P, Mendlewicz J, Kerkhofs M, Leclercq R, Golstein J, Brasseur M et al. 24-hour profiles of adrenocorticotropin, cortisol and growth hormone in major depressive illness: effect of antidepressant treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65(1): 141-152.
26. Wu JC, Bunney WE. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry* 1990; 147(1): 14-21.
27. Kupfer DJ, Hanin I, Spiker D, Neil J, Coble P, Grau T, Nemer C. Amitriptyline plasma levels and clinical response in primary depression: II. *Comm Psychopharmacol* 1978; 2(5): 441-450.
28. Thase ME, Kupfer DJ, Spiker DG. Electroencephalographic sleep in secondary depression: a revisit. *Biol Psychiatry* 1984; 19: 805-814.
29. Gillin JC, Sitarum N, Duncan WC. Muscarinic supersensitivity: a possible model for sleep disturbance of primary depression. *Psychiatry Res* 1979; 1: 17-22.
30. Kempnaers C, Kerkhofs M, Linkowski P et al. Sleep EEG variables in young schizophrenic and depressive patients. *Biol Psychiatry* 1988; 24: 833-838.
31. Glaubman H, Mikulincer M, Porat A et al. Sleep of chronic post-traumatic patients. *J Trauma Stress* 1990; 3: 255-263.
32. Hiatt JF, Floyd TC, Katz PH et al. Further evidence of abnormal non-rapid-eye-movement sleep in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 797-802.
33. Bourdet C, Goldenberg F. Insomnia in anxiety: sleep EEG changes. *J Psychosom Res* 1994; 38(suppl 1): 93-104.
34. Sandor P, Shapiro CM. Sleep patterns in depression and anxiety: theory and pharmacological effects. *J Psychosom Res* 1994; 38(suppl 1): 125-139.
35. Kupfer DJ, Reynolds CF. Sleep and affective disorders. In: Payke ES (Ed.). *Handbook of Affective Disorders*. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone; 1992: 311-323.
36. Riemann D, Berger M, Voderholzer U. Sleep and depression: results from psychobiological studies: an overview. *Biol Psychiatry* 2001; 57: 67-103.
37. Sharpley AL, Cowen PJ. Effect of pharmacologic treatments on the sleep of depressed patients. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 85-98.
38. Vogel G, Cohen J, Mullis D et al. Nefazodone and REM sleep: how do antidepressant drugs decrease REM sleep? *Sleep* 1998; 21: 70-77.
39. Van Bommel AL. The link between sleep and depression: the effects of antidepressants on EEG sleep. *J Psychosom Res* 1997; 42: 555-564.
40. Buysse DJ, Strollo PJ, Black JE, Zee PG, Winkelman JW. Trastornos del sueño. En: Hales RE, Yudofsky SC,

- Gabbard GO. Tratado de Psiquiatría Clínica. 5ª edición. Barcelona: Masson, 2009; p. 863-907.
41. Pflug B, Tolle R. Therapy of endogenous depressions using sleep deprivation: practical and theoretical consequences. *Nervenarzt* 1971; 42: 117-124.
 42. Schulte W. Zum Problem der provokation und kupierung von melancholischen phasen. *Arch Neurol Neurochir Psychiatry* 1971; 109: 427-435.
 43. Vallejo J, Soria V, Urretavizcaya M. Alteraciones cronobiológicas en la etiopatogenia de la melancolía. En: Vallejo J. *Update Psiquiatría*. Barcelona: Masson S.A., 2005.
 44. Cartwright RD. Rapid eye movement sleep characteristics during and after mood-disturbing events. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 197-201.
 45. Buysse DJ, Frank E, Lowe KK et al. Electroencephalographic sleep correlates of episode and vulnerability to recurrence in depression. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 406-418.
 46. Coble PA, Kupfer, DJ, Spiker DG et al. EEG sleep in primary depression: a longitudinal placebo study. *J Affect Disord* 1979; 1: 131-138.
 47. Rush AJ, Erman MK, Giles DE et al. Polysomnographic findings in recently drug-free and clinically remitted depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 878-884.
 48. Steiger A, von Bardeleben U, Herth T et al. Sleep EEG and nocturnal secretion of cortisol and growth hormone in male patients with endogenous depression before treatment and after recovery. *J Affect Disord* 1989; 16: 189-195.
 49. Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA et al. Sleep and psychiatric disorders: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 651-668.
 50. Giles DE, Jarrett RB, Roffwarg HP et al. Reduced rapid eye movement latency: a predictor of recurrence in depression. *Neuropsychopharmacology* 1987; 1: 33-39.
 51. Domborovski AY, Cyranowski JM, Mulsant BH et al. Which symptoms predict recurrence of depression in women treated with maintenance interpersonal psychotherapy? *Depress Anxiety* 2008; 25: 1060-6.
 52. Kupfer DJ, Frank E, McEachran AB et al. Delta sleep ratio: a biological correlate of early recurrence in unipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 1100-1105.
 53. Domborovski AY, Mulsant BH, Houck PR et al. Residual symptoms and recurrence during maintenance treatment of late-life depression. *J Affect Disord* 2007; 103: 77-82.
 54. A argün MY, Kara H, Solmaz M. Sleep disturbances and suicidal behaviour in patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(6): 249-51.