



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

ESTUDIO POLIGRAFICO DEL SUEÑO EN SUJETOS DEPRIMIDOS BAJO
TRATAMIENTO CON VENLAFAXINA

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS

P R E S E N T A

ALEJANDRO MARCELINO JIMENEZ GENCHI

DIRECTOR DE TESIS

DR. EN CIENCIAS MEDICAS RAFAEL JESUS SALIN PASCUAL

MEXICO, D. F. ABRIL 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

RESUMEN	1
1.- INTRODUCCIÓN	2
1.I.- DEPRESION.....	2
1.I.a.- Definición e historia.....	2
1.I.b.- Aspectos Epidemiológicos.....	4
1.I.c.- Neuroquímica de la depresión.....	6
1.II.- SUEÑO.....	12
1.II.a.- Aspectos históricos.....	12
1.II.b.- La técnica poligráfica.....	13
1.II.c.- Mecanismos del Sueño.....	15
1.III.- LA RELACION SUEÑO DEPRESION.....	22
1.III.a.- Aspectos Epidemiológicos.....	22
1.III.b.- Cambios poligráficos en la depresión.....	23
1.III.c.- Las Hipótesis explicativas.....	24
1.III.d.- Sueño y Antidepresivos.....	27
1.IV.- LA VENLAFAXINA, UN INHIBIDOR SELECTIVO DE LA RECAPTURA DE NOREPINEFRINA Y SEROTONINA.....	36
1.V.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	40
1.VI.- HIPOTESIS.....	41
1.VII. OBJETIVOS.....	41
2.- METODO	42
2.I.- SUJETOS.....	42
2.II.- EVALUACION CLINICA POSTERIOR.....	44
2.III.- TRATAMIENTO.....	46
2.IV.- REGISTROS POLISOMNOGRAFICOS.....	46
2.V.- ANALISIS DE LOS RESULTADOS.....	49
3.- RESULTADOS	50
3.I.- CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LOS PACIENTES.....	50
3.II.- CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES.....	50
3.III.-EFICACIA ANTIDEPRESIVA DE LA ADMINISTRACION DE VENLAFAXINA.....	51
3.IV.- REACCIONES SECUNDARIAS PROVOCADAS POR LA ADMINISTRACION DE PLACEBO Y VENLAFAXINA.....	52
3.V.- EFECTO DE LA ADMINISTRACION DE VENLAFAXINA SOBRE LA ORGANIZACIÓN DE LAS DIFERENTES FASES DE VIGILIA Y SUEÑO.....	55
3.V.a.- Cambios cualitativos.....	55
3.V.b.- Cambios cuantitativos.....	61
4.- DISCUSION	68
4.I.- CARACTERISTICAS POLIGRAFICAS EN CONDICIONES Y CON PLACEBO.....	68
4.II.- CAMBIOS POLIGRAFICOS DURANTE EL TRATAMIENTO CON VENLAFAXINA.....	70
4.III.- EFICACIA Y TOLERABILIDAD.....	76
5.- REFERENCIAS	78
6.- APENDICE 1	94

RESUMEN

Introducción.

Los estudios poligráficos del sueño en pacientes con depresión mayor han mostrado que en esta población se presentan alteraciones en la continuidad del sueño (aumento de la latencia de sueño, múltiples despertares y disminución de la eficiencia de sueño), disminución de la fase delta y cambios en el sueño MOR (acortamiento de la latencia de sueño MOR, aumento de la duración del primer episodio y aumento en el número y densidad de MOR).

Asimismo, los fármacos antidepresivos pueden producir cambios subjetivos y objetivos en el sueño. La mayoría de estos fármacos producen una disminución de la duración del sueño MOR, aumento la latencia del sueño MOR y de la duración de la fase 2 del sueño. Incluso se ha propuesto que los cambios en el sueño MOR representan el mecanismo subyacente a la acción antidepresiva de estos medicamentos.

Sin embargo, existe poca información acerca de los efectos a largo plazo de los fármacos antidepresivos sobre el sueño. En relación con la venlafaxina, un antidepresivo que inhibe selectivamente la recaptura de serotonina y noradrenalina, no se han estudiado –mediante poligrafía– sus efectos en pacientes ambulatorios con depresión mayor por periodos mayores a un mes de tratamiento.

Con base en lo anterior el presente trabajo tuvo como objetivo 1) evaluar los cambios poligráficos en el sueño de pacientes ambulatorios con depresión mayor; y 2) evaluar la relación entre los cambios en el sueño MOR y los cambios en la sintomatología depresiva.

Método

Los sujetos se seleccionaron de la población que acude al Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Se incluyeron aquellos que reunían las siguientes características: a) hombre o mujer, b) 18 a 65 años de edad, c) diagnóstico principal de depresión mayor, d) calificación mínima de 18 puntos en la Escala de Hamilton para Depresión (EHAMD), e) resultados normales en estudios de laboratorio y EEG, y f) otorgar consentimiento informado por escrito.

Semanalmente se les realizaron evaluaciones de los síntomas depresivos (EHAMD) y registro de reacciones adversas. El tratamiento comenzó con 7 días de placebo. A partir del día 8 recibieron 75 mg de venlafaxina, que se incrementó gradualmente de tal forma que al día 28 alcanzaron los 150 mg. Desde el día 48, con base en el juicio clínico, la dosis podía incrementarse hasta 300 mg/día. Se realizaron registros PSG de habituación, basal, en el día 1 y 7 con placebo y en los días 8, 42 y 70 bajo tratamiento con venlafaxina 75 mg, 150 mg y dosis final, respectivamente.

Se empleó análisis de Friedman para evaluar los cambios en la sintomatología depresiva así como en las variables poligráficas del sueño.

Resultados

Seis pacientes participaron en el estudio (4 mujeres), de los cuales 1 abandonó el estudio en la sexta semana.

Durante el tratamiento con venlafaxina se observó una disminución significativa en las puntuaciones en la EHAMD (27.6 ± 6.2 vs 3.8 ± 2.5 ; $\chi^2 = 20.8$, gl 4, $p < .0001$). Los efectos secundarios más frecuentes fueron las náuseas, mareo, somnolencia y sudoración.

La administración de placebo no produjo cambios significativos en las diferentes fases del sueño. La primera administración de venlafaxina produjo un incremento significativo en el porcentaje (%) y tiempo total (TT) de la vigilia y disminución de la eficiencia de sueño. Asimismo se registró un incremento de la latencia corregida de sueño MOR y una disminución en el TT y % del sueño MOR. Tras un mes de tratamiento, con una dosis de 150 mg se presentó un aumento significativo del TT y % de la fase 2, manteniéndose significativamente alargada la latencia de sueño MOR. Después de 9 semanas de tratamiento, se observó que el TT y % de la fase 2 continuaban aumentadas mientras que el TT y % de la fase delta disminuyeron.

Los cambios en el sueño MOR no se relacionaron con los cambios en la sintomatología depresiva.

Discusión

La venlafaxina produce cambios inmediatos en el sueño caracterizados por un aumento en la duración de la vigilia y disminución de la eficiencia de sueño, así como disminución de la duración del sueño MOR y un alargamiento de su latencia. Mientras que 2 meses después se observa solamente el aumento significativo de la duración de la fase 2 y una disminución de la fase delta.

Estos efectos son semejantes a los observados con la administración de fármacos inhibidores de la recaptura de serotonina, sugiriendo además la aparición de tolerancia a los efectos supresores del sueño MOR.

1.-INTRODUCCION

1. I.- DEPRESION

1. I. a.- Definición e historia

La palabra depresión proviene del latín *de* (hacia abajo) y *premere* (presión) y su significado es hundir, sumir, descender en nivel o fortuna. La aparición de este vocablo en el contexto de la medicina fue en el siglo XVIII. Durante el siglo XIX se le utilizó con más frecuencia, y a principios del siglo XX sustituyó por completo al de melancolía que había sido el término con el que se nombraba a lo que hoy conocemos como depresión (Jackson, 1986).

Las referencias más remotas de la melancolía corresponden a los siglos V y IV antes de Cristo. En la antigua Grecia, se consideraba que el miedo y la tristeza por periodos prolongados eran melancolía. Además, en las descripciones clínicas se incluían características como aversión a la comida, desánimo, falta de sueño, irritabilidad e inquietud. La teoría dominante en esta época era que la bilis negra tenía un papel importante en el origen de la melancolía (del griego, *melaina*, negro y *chole*, bilis). Un aspecto a destacar del conocimiento de esta época, es que existía ya un pleno convencimiento de que la melancolía era el resultado de una alteración en el cerebro. Esta concepción de la melancolía se extendió hacia la Edad Media y el Renacimiento (Jackson, 1986).

En el siglo XVIII, la teoría humoral comenzó a ser cuestionada y gradualmente perdió importancia, surgiendo las explicaciones mecánicas que consideraban que la

melancolía era causada por una alteración en la dinámica de los fluidos corporales o circulatorios.

Durante el siglo XIX, médicos como Pinel consideraron que las causas morales eran esenciales y se inclinaron por tratamientos que incluyeran estos aspectos, a diferencia de los tratamientos habituales que incluían sangrías, baños, dietas, purgantes y emetizantes. En la segunda mitad de dicho siglo, se comenzó a separar la melancolía de las psicosis y se le visualizó, además, como una enfermedad con mejor pronóstico.

A principios del siglo XX surgieron las propuestas de clasificación etiológica de la depresión. Entre las primeras se encuentran la endógena/exógena, dicotomía que ha ido cambiando por endógena/reactiva, primaria/secundaria, etc. Esta clasificación dicotómica se plasmó en la primera edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM I) publicada en 1951.

De acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, en su cuarta edición (DSM IV) (American Psychiatric Association, 1994), un episodio depresivo mayor comprende un periodo de al menos dos semanas durante las cuales existe ánimo depresivo o pérdida del interés o placer en casi todas las actividades. Se experimentan además, al menos otros cuatro síntomas, entre los cuales se incluyen los cambios en el peso, el apetito, el sueño y la actividad psicomotora, disminución de la energía, sentimientos de minusvalía o culpa, dificultades para pensar, concentrarse o tomar decisiones, pensamientos recurrentes de muerte, ideas, planes o intentos suicidas. Estos síntomas están presentes la mayor parte del tiempo, generan malestar clínicamente significativo o alteración en algunas áreas del funcionamiento del individuo.

1. I. b.- Aspectos Epidemiológicos

Actualmente se dispone de información sobre la distribución del trastorno depresivo mayor en la población general y clínica.

El Estudio de Captura Epidemiológica (Weissman et al., 1988), el más grande en su tipo con respecto a la cobertura de comunidades, y en el cual se estudiaron a más de 18,000 sujetos de cinco ciudades de los Estados Unidos, empleando la Cédula de Entrevista Diagnóstica, reportó una prevalencia global a lo largo de la vida de 4.4% para los trastornos afectivos. La prevalencia más elevada se observó en la población menor de 45 años, predominando en el sexo femenino y sin diferencias significativas con respecto al grupo racial. La incidencia anual global reportada fue de 1.59%, manteniéndose las diferencias por sexo y edad. Basados en la información de diversos estudios, las estimaciones de prevalencia a lo largo de la vida para los trastornos depresivos, de acuerdo con el DSM IV (American Psychiatric Association, 1994), varían de 10-25% para las mujeres y 5-12% para los hombres.

Las estimaciones de prevalencia en México, surgidas de la Encuesta Nacional de Salud Mental, alcanzan el 4.12% para trastornos depresivos severos, con mayor frecuencia en mujeres y con una ligera tendencia a ser más frecuentes en edades mayores, y de 13.5% para trastornos depresivos menores, predominando en las mujeres y en edades jóvenes y maduras (Caraveo et al., 1994). En forma más reciente, la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México documentó una prevalencia a lo largo de la vida de 3.3 % para la población total, 4.5 % para las mujeres y 2 % en los hombres para la depresión mayor de acuerdo con los criterios de la CIE 10 (Medina-Mora et al., 2003). En la Encuesta de Comorbilidad, cuyos diagnósticos se basaron en el DSM IV, la prevalencia a

lo largo de la vida fue 7.2 %; una edad menor de 55 años y el género femenino se asociaron significativamente con una mayor riesgo de trastorno depresivo mayor. ((Medina-Mora et al., 2007)

Los estudios en población clínica señalan prevalencias mayores, en el orden del 10 al 15% para la población admitida en unidades hospitalarias (Blazer, 1995). En la práctica médica general la prevalencia es del 5 a 10% (Blazer, 1995). En México, en un estudio realizado en centros de primer nivel de atención médica se encontró una prevalencia entre 44 y 59% para síndromes depresivos y, en especial, para la neurosis depresiva entre 8.5 y 44% (Padilla, 1984). Asimismo, se llevó a cabo una encuesta de pacientes internados en 31 hospitales psiquiátricos que incluía una evaluación clínica actualizada, mediante la cual se estimó que el 6% y el 8% de los sujetos masculinos y femeninos, respectivamente, habían sido hospitalizados por un estado depresivo (Caraveo et al., 1995).

A través del tiempo, se ha registrado una tendencia hacia el incremento en la prevalencias y descenso en la edad de inicio del trastorno (Blazer, 1995). Además, como resultado de estos estudios epidemiológicos ha sido posible documentar la presencia de factores de riesgo, entre los cuales destacan por su consistencia, el sexo femenino, una edad menor de 45 años, pertenecer a un bajo nivel socioeconómico, el estado civil de separación o divorcio, el tener una historia familiar positiva para el trastorno, la experiencia de pérdidas parentales en la infancia y ambientes familiares caóticos, así como el residir en áreas urbanas, y sufrir eventos estresantes negativos (Blazer, 1995).

Pero además de esta información, los estudios epidemiológicos han permitido reconocer la importancia de la depresión como problema de salud pública, al identificar su impacto en la población productiva ya que los coloca en situaciones de incapacidad laboral, así como en un mayor riesgo de comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos y no

psiquiátricos. A esto debe sumarse el efecto adverso que tiene en el ámbito de las relaciones de pareja y familiares y el detrimento en el funcionamiento social, comparable al sufrido por sujetos con enfermedad de las arterias coronarias o diabetes (Lane y McDonald, 1994). Así, la depresión representa una carga económica y social para los servicios de salud, la comunidad en general y el individuo en particular. Sin embargo, su elevada susceptibilidad de mejoría a través del tratamiento, puede revertir en buena medida estos efectos negativos.

1. I. c.- Neuroquímica de la depresión

A fines de los años cincuenta surgieron los primeros fármacos antidepresivos: la imipramina (Kuhn, 1958) y la iproniazida (Kline, 1958). Poco tiempo después, se identificó que producían incrementos en las concentraciones cerebrales de noradrenalina. Por ese tiempo, también se encontró que la reserpina –un fármaco antihipertensivo– reducía las catecolaminas en el cerebro y podía causar depresión (Baldessarini, 1992).

Con base en esta información, Schildkraut (1965) propuso la hipótesis de las catecolaminas para los trastornos afectivos. En su forma más simple, la hipótesis propone que algunos trastornos depresivos están asociados a una deficiencia absoluta o relativa de catecolaminas, mientras que la manía con un exceso de dichas catecolaminas.

Hasta el momento, los resultados del estudio de las concentraciones de noradrenalina o sus metabolitos en los líquidos corporales muestran que, en algunas formas de depresión bipolar, estos están disminuidos, y en algunas formas de depresión unipolar están aumentados (Siever, 1987; Schatzberg y Schildkraut, 1995).

Otra forma de evaluar el funcionamiento del sistema noradrenérgico ha sido mediante el estudio de receptores. El estudio del número de receptores beta adrenérgicos en

tejidos periféricos ha obtenido datos inconsistentes (Siever, 1987; Schatzberg y Schildkraut, 1995), aunque han surgido evidencias de que su actividad está disminuida (Westiuk et al., 1990). Los receptores alfa adrenérgicos controlan la liberación de noradrenalina en las neuronas centrales, ello incluye el control de la liberación de hormona del crecimiento (HC) por los receptores alfa 2 del hipotálamo. En pacientes deprimidos, se ha observado que la administración de clonidina –un agonista alfa adrenérgico– produce curvas de liberación de HC aplanadas, lo cual se ha interpretado como una disminución de la actividad de los receptores alfa adrenérgicos (Siever et al., 1984; Amsterdam et al., 1989).

También se ha observado que la administración de alfa metil paratirosina a pacientes deprimidos tratados con desipramina, revierte la mejoría obtenida con dicho tratamiento (Delgado et al., 1993).

En su conjunto, estos datos sugieren una función noradrenérgica anormal en los pacientes con depresión.

La serotonina es, quizá, el neurotransmisor en el que se han centrado las teorías más recientes sobre la etiología de la depresión. La propuesta ha sido que en la depresión, la actividad serotoninérgica se encuentra disminuida.

Se ha considerado que las concentraciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA, por sus siglas en inglés) en el líquido cerebroespinal (LCE) son un indicador de la actividad serotoninérgica central. A partir de una revisión de los resultados obtenidos en los diferentes trabajos en los que se ha medido el 5-HIAA en sujetos deprimidos, Meltzer y Lowy (1987) afirman que es difícil establecer conclusiones sobre el recambio de serotonina en la depresión a partir de estos datos.

También se ha explorado el papel del triptófano –aminoácido esencial precursor de la serotonina– como posible causa de la deficiencia de serotonina en la depresión. La

información existente sugiere una menor disponibilidad de triptófano y anomalías en su metabolismo en sujetos deprimidos (Moller et al., 1983; Meltzer y Lowy, 1987). En apoyo de esta información, se ha encontrado que el triptófano y el 5-hidroxitriptófano poseen un efecto potenciador de la actividad antidepresiva de algunos fármacos (van Praag, 1981; van Praag, 1984); y, por otro lado, que la depleción aguda de triptófano puede inducir la reaparición de síntomas depresivos en pacientes que previamente habían mejorado (Heninger et al., 1992) y la aparición de algunos síntomas depresivos en sujetos sanos (Delgado et al., 1990).

La secreción de hormonas del eje hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales (HHS), de prolactina y HC, es mediada, en parte, por mecanismos serotoninérgicos (Meltzer et al., 1984). Por esta razón, se han estudiado los cambios en estas hormonas en respuesta a la administración de precursores y agonistas serotoninérgicos. La administración de ipsapirona –un agonista de los receptores 5-HT_{1A}– en sujetos deprimidos produce curvas de secreción aplanadas de las hormonas del eje HHS (Lesch et al., 1990); así también, el L-triptófano produce respuestas aplanadas en la secreción de prolactina (Deakin et al., 1990). Ambos hallazgos se han interpretado como evidencias de una neurotransmisión serotoninérgica disminuida.

También se han estudiado las respuestas de secreción de prolactina ante la administración de D-fenfluramina –fármaco que estimula la liberación e inhibe la recaptura de serotonina– (O’Keane et al., 1992), y de clomipramina –fármaco antidepresivo que inhibe la recaptura de serotonina– (Golden, et al., 1992). En ambos casos se han registrado respuestas aplanadas en sujetos deprimidos comparados con sujetos controles. Se ha observado también, una corrección de estas respuestas en la secreción de prolactina con diferentes fármacos antidepresivos (por ejemplo, amitriptilina, desipramina, fluvoxamina,

clomipramina, tranilcipromina, imipramina y fluoxetina) (Charney et al., 1992; O'Keane et al., 1992). Además, el tratamiento a largo plazo con antidepresivos tricíclicos incrementa la sensibilidad de los receptores postsinápticos de la serotonina.

En forma más reciente, se ha documentado que la hiperactividad del eje HHS presente en los pacientes con depresión es mediada, a un nivel molecular, por mecanismos serotoninérgicos (Seckl, et al., 1992; Pariante et al., 2004).

En 1972, Janowsky propuso que los trastornos afectivos podían ser la manifestación de un desequilibrio entre la actividad colinérgica y la adrenérgica: la depresión estaría condicionada por un predominio colinérgico y la manía por un predominio adrenérgico.

Entre las evidencias que respaldan el papel de la acetilcolina en los trastornos afectivos se encuentran las observaciones de intensificación del ánimo depresivo cuando se han administrado colinomiméticos a sujetos deprimidos (Janowsky et al., 1974); la inducción de afectos negativos en sujetos normales con la administración de fisostigmina, inhibidor de la acetilcolinesterasa (Risch et al., 1981); y, la disminución de algunos síntomas de manía e hipomanía en sujetos tratados con fisostigmina (Janowsky et al., 1973).

El efecto de algunos colinomiméticos sobre los parámetros poligráficos del sueño, también sugiere la participación colinérgica. En general, la administración de agonistas colinérgicos produce un acortamiento de la latencia del sueño de Movimientos Oculares Rápidos (MOR), y esto es aun más acentuado en sujetos deprimidos o con historia familiar de trastorno afectivo (Gillin et al., 1991). Esto último se ha interpretado como una evidencia de hipersensibilidad colinérgica (Sitaram et al., 1982).

Una de las características de la depresión, la activación del eje HHS, pudiera también estar mediada, al menos en parte, por mecanismos colinérgicos. La fisostigmina y

la arecolina producen incrementos en las concentraciones séricas de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y cortisol en sujetos normales (Doerr y Berger, 1983; Risch et al., 1983).

Se ha observado también, aunque de manera anecdótica, que algunos fármacos anticolinérgicos de acción central producen elevaciones del estado de ánimo (Janowsky y Risch, 1987). Por otra parte, se ha descrito que la interrupción de los efectos anticolinérgicos de los antidepresivos tricíclicos y antiparkinsonianos, induce algunos síntomas depresivos (por ejemplo, ánimo depresivo, ansiedad, insomnio). Esto se ha atribuido a la existencia de un aumento en la sensibilidad de los receptores colinérgicos, que se hace evidente al interrumpir el bloqueo (Dilsaver y Greden, 1984a; Dilsaver y Greden, 1984b).

Aunque en un principio el papel de la dopamina en la depresión apareció en segundo plano, gradualmente se ha ido acumulando información sobre la participación de las vías dopaminérgicas en la patogénesis de la depresión.

Entre las primeras evidencias, se encuentran por un lado, las observaciones de un modesto efecto antidepresivo de la L-Dopa en pacientes con retardo psicomotor (Butcher y Engel, 1969); y por otro lado, la aparición de síntomas depresivos en sujetos tratados con fármacos que reducen el tono dopaminérgico (reserpina y alfa metil dopa) (McKinney y Kane, 1967).

Poco tiempo después, se observó también que cerca de la mitad de los pacientes deprimidos experimentaban incrementos transitorios en el estado de ánimo con la administración de metilamfetamina y metilfenidato (Janowsky et al, 1973; Kiloh et al, 1974)). Por el contrario, los fármacos que bloquean receptores dopaminérgicos pueden

producir síntomas depresivos; el ejemplo clásico de ello son los antipsicóticos, en particular los llamados típicos (Belmaker y Wald, 1977).

La medición de las concentraciones de ácido homovanílico (HVA) –metabolito de la dopamina– en LCE es una de las estrategias que se han empleado para evaluar la función dopaminérgica central. En forma consistente, diferentes estudios han encontrado niveles bajos del metabolito (Banki et al, 1981; Berger et al, 1980, Goodwin et al, 1973; Koslow et al, 1983; Brown y Gershon, 1993); esta reducción se ha asociado, en particular, con el retardo psicomotor (Willner, 1995).

Los modelos animales de depresión han aportado evidencias sobre la participación de la dopamina. En el modelo de estrés leve crónico los roedores desarrollan una disminución en la sensibilidad de los receptores D2/D3 en el núcleo accumbens, la cual es revertida por el tratamiento con antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina o mianserina (Papp et al, 1994). En el modelo de desesperanza aprendida, el tratamiento previo con agonistas dopaminérgicos impide la depleción monoaminérgica en el núcleo caudado y el núcleo accumbens (Anisman et al, 1979). Mientras que en el modelo de nado forzado, la inmovilidad del roedor es revertida por agonistas de receptores D2/D3, nomifenisna y antidepresivos tricíclicos (Basso et al, 2005).

La información más consistente sobre la participación de la dopamina en la patogénesis de la depresión ha provenido del estudio del sistema cerebral de recompensa (Tremblay et al, 2002; Dunlop y Nemeroff, 2007). En su primer formulación, Wise (1982) propuso que los eventos de recompensa o gratificación, independientemente de su modalidad, compartían la propiedad de estimular el sistema mesolímbico; de manera complementaria, la inactivación de éste conduciría a la incapacidad para experimentar placer, es decir, anhedonia. El estudio del sistema de recompensa en pacientes deprimidos

ha mostrado una relación positiva entre la gravedad de la depresión y el efecto reforzador de la dextroanfetamina, lo cual se ha interpretado como un estado de hipofunción dopaminérgica (Tremblay et al, 2002).

Por último hay que señalar que algunos fármacos antidepresivos ejercen su acción mediante estimulación del sistema dopaminérgico. Entre estos se encuentran la amineptina que inhibe la recaptura de dopamina y aumenta su liberación; la nomifensina, un inhibidor selectivo de la recaptura de dopamina; y el bupropión que ha mostrado poseer acción dopaminérgica (Rampello et al, 2000).

Como se puede apreciar, en el desarrollo de la depresión se encuentran involucrados varios sistemas de neurotransmisión, existiendo seguramente interacciones complejas, no sólo entre ellos, sino también con vías endócrinas.

1. II.- SUEÑO

1. II. a.- Aspectos históricos

Desde los hebreos y aún en gran parte del siglo XX, el interés que existía por el sueño solamente estaba dirigido hacia la interpretación, el significado y el simbolismo que encerraban las ensoñaciones (para una revisión véase Postel y Quérel, 1993). El estudio del sueño como variable fisiológica se inicia hasta los años de 1924 y 1929 con la implementación del electroencefalograma por Berger (1930). El registro electroencefalográfico ha permitido describir la fenomenología del sueño y ha ayudado a investigar su fisiología en condiciones de normalidad y dentro del contexto de diversos trastornos. Cabe destacar que el desarrollo del conocimiento de la neurobiología del sueño

y de los trastornos psiquiátricos ha guardado cierto paralelismo histórico, teniendo su mayor avance en los últimos cincuenta años.

El primer hallazgo que marca un nexo neurofisiológico entre el sueño y la depresión, fue reportado por Díaz Guerrero et al., en 1946, quienes realizaron los primeros registros polisomnográficos en seis pacientes con trastornos afectivos y describieron que el sueño de estos pacientes, se caracterizaba por un mayor número de cambios de fases, aumento del número de despertares y sueño superficial. Es importante señalar que este reporte fue anterior a la identificación del sueño MOR, realizada por Aserinsky y Kleitman (1953).

Sin embargo, la caracterización de las anormalidades en los patrones polisomnográficos de pacientes deprimidos (Kupfer y Foster, 1972) tuvo lugar casi tres décadas más tarde, y sólo algunos años después de que se establecieron los estándares para la terminología, técnica y organización temporal del sueño (Rechtschaffen y Kales, 1968).

Si bien, el estudio de las relaciones entre el sueño y la depresión no es nuevo, si se circunscribe con mayor consistencia a los últimos 30 años y dista aún de su total entendimiento.

1. II. b.- La técnica poligráfica

La técnica poligráfica es uno de los procedimientos empleados para el análisis del dormir en humanos. Esta técnica consiste en el registro de los cambios electroencefalográficos (EEG), de los movimientos oculares (electrooculograma, EOG), de la actividad muscular (electromiograma, EMG) y de otras variables fisiológicas que

acompañan al sueño (Rechtschaffen y Kales, 1968; Holland et al., 1974; Keenan et al., 2000; Fernández-Guardiola y Calvo, 1998).

La técnica consiste en la colocación percutánea de electrodos en diferentes ubicaciones; para el EEG se emplean las derivaciones parietooccipitales y el vértex en asociación con la región mastoidea o el lóbulo de la oreja. El EOG se obtiene colocando electrodos en los cantos externos de los ojos, y para el EMG los electrodos se colocan en los músculos del mentón.

Actualmente existe un criterio internacional para la evaluación poligráfica del sueño, basado en la relación temporal que guardan los cambios en el EEG, EOG y EMG durante el sueño (Rechtschaffen y Kales, 1968).

Las etapas del sueño de acuerdo a esta clasificación son las siguientes:

Vigilia. En el EEG del sujeto despierto y relajado con los ojos cerrados predominan las ondas alfa (8-13 cps) entremezcladas con ritmo beta (14-26 cps); el tono muscular es elevado y con variaciones, y pueden presentarse movimientos oculares. Conforme aparece somnolencia el ritmo alfa disminuye y aparecen movimientos oculares lentos.

Fase 1. Con el inicio del sueño, la actividad alfa desaparece dando paso a una actividad de frecuencia mixta y baja amplitud, predominando el ritmo theta (5-7 cps).

Fase 2. Esta etapa está caracterizada por la presencia de husos de sueño y complejos K sobre un fondo theta. Los husos de sueño son brotes breves de ondas de 14-16 cps y una duración mínima de 0.5 segundos, mientras que los complejos K son potenciales agudos de alto voltaje. Paralelamente el tono muscular disminuye.

Fases 3 y 4. Se caracterizan por actividad delta (0.5-4 cps), que ocupa entre el 20 y el 50% de una época en la fase 3 y más del 50% en la fase 4. La actividad muscular disminuye aun

más. Actualmente, estas dos fases del sueño se consideran como una sola, denominada Fase 3.

Fase de Sueño MOR. En esta fase la actividad del EEG adquiere las características de la fase 1 o de la vigilia. Aparecen movimientos oculares conjugados y rápidos y el EMG muestra atonía muscular.

Al graficar la secuencia de presentación de estas distintas fases a lo largo del sueño, se obtiene el hipnograma (Figura 1).

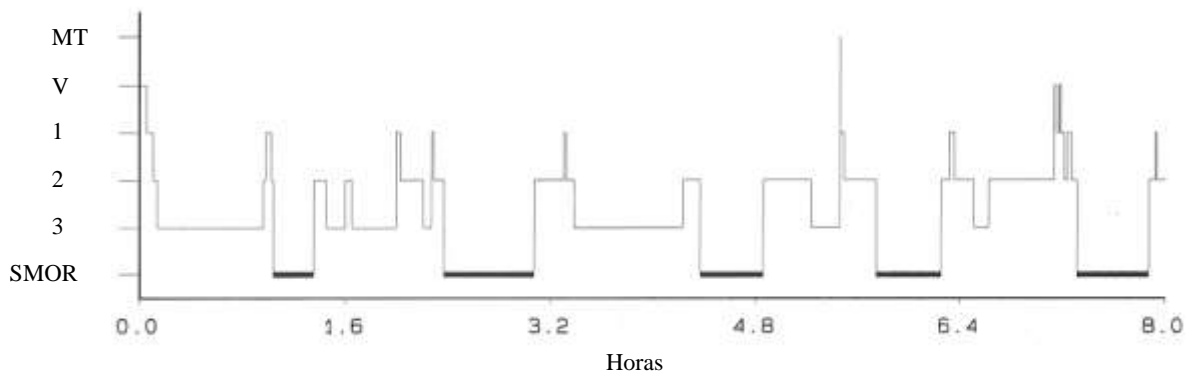


Figura 1. El hipnograma es la representación gráfica de la organización temporal del sueño - vigilia. Abreviaturas: W, vigilia; MT, movimiento; 1, fase 1; 2, fase 2; 3, fase 3; REM, sueño MOR

1. II. c.- Mecanismos del Sueño

Los procesos fisiológicos que explican con mayor exactitud la instalación del sueño y del sueño MOR, han sido determinados mediante los estudios en animales

experimentales. De esta manera, se ha mostrado que múltiples sustancias y estructuras cerebrales actúan de manera armónica para promover la instalación y mantenimiento de las diferentes fases del sueño.

En la década de los cuarenta, Moruzzi y Magoun (1949) demostraron que la formación reticular tenía un papel fundamental en el control de la vigilia. Mediante sus proyecciones excitatorias hacia el tálamo, la formación reticular propicia la activación talamocortical que se ve reflejada en la actividad electroencefalográfica rápida y de bajo voltaje, característica de la vigilia (Steriade et al., 1982; Jones y Yang, 1985).

Entre los neurotransmisores que intervienen en dicha activación cortical se encuentra la acetilcolina. Durante la vigilia (y el sueño MOR) las neuronas colinérgicas de los núcleos del tegmento pedúnculo pontino (PPT) y tegmental laterodorsal (LDT) despolarizan –a través de sus proyecciones talámicas– a las neuronas de relevo, facilitando la propagación talamocortical y la generación de los ritmos corticales rápidos (Jasper y Tessier, 1971; Detari et al., 1987; Steriade et al., 1990; Williams et al., 1994).

El registro de tasas de disparo más altas en las neuronas colinérgicas, así como una mayor liberación de acetilcolina en la corteza durante la vigilia (y el sueño MOR) y su disminución durante el sueño sin MOR (No MOR), son hallazgos consistentes con la participación colinérgica en la regulación de la vigilia (Marrosu et al., 1995; Lee et al., 2003).

La noradrenalina es otro de los neurotransmisores vinculados con la vigilia. La inactivación del *locus coeruleus* mediante la técnica del congelamiento reversible induce el dormir en un animal despierto, mientras que la estimulación eléctrica de este mismo núcleo induce el despertar en un animal dormido (Cespuglio et. al., 1982). Los registros de actividad han mostrado que las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* son más

activas durante estados de vigilia atenta o con hiperalertamiento, mientras que durante la vigilia de reposo, su actividad disminuye, y aún más durante el sueño de ondas lentas, para virtualmente cesar en el sueño MOR (Steriade et. al., 1976; Jacobs, 1986; Foote et. al., 1980). Así también la mayor liberación de noradrenalina ocurre durante la vigilia (Kalen et. al., 1989).

Los grupos neuronales dopaminérgicos no muestran un patrón de actividad tan claro como la neuronas noradrenérgicas, aunque si se presenta una mayor liberación de dopamina durante la vigilia (Trulson, 1985), mientras que la administración de fármacos agonistas de los receptores dopaminérgicos D1, D2 y D3 producen incrementos de la vigilia y disminuyen el sueño No MOR y sueño MOR (Monti et al., 1990; Trampus et al., 1991; Trampus et al. 1993; Isaac et. al., 2003).

La histamina también promueve la vigilia. El núcleo tuberomamilar en el hipotálamo posterior –sitio donde se secreta la histamina– presenta mayor actividad durante la vigilia, disminuye durante el sueño No MOR y está virtualmente silente durante el sueño MOR (Steininger et al. 1999; Ko et al., 2003). Así también existen evidencias de que los niveles extracelulares de histamina están más elevados durante la vigilia (Mochizuki et al., 1992) y que los fármacos que estimulan la neurotransmisión histaminérgica producen activación cortical (Monti et al., 1986; Lin et al., 1988). Por último, los ratones carentes de la histidina descarboxilasa –enzima necesaria para la síntesis de histamina a partir de la histidina– muestran dificultades para mantenerse despiertos, tienen un dormir fragmentado y aumento del sueño MOR (Parmentier et al., 2002).

Cuando se postuló la hipótesis monoaminérgica del sueño, se propuso que la serotonina era la responsable de la instalación del sueño de ondas lentas y la noradrenalina la responsable del sueño MOR (Jouvet, 1965; Jouvet, 1967; Jouvet, 1972). En estudios

posteriores se mostró que la actividad neuronal de los núcleos del *rafe*, alcanza su mayor frecuencia durante el estado de vigilia (Cespuglio et. al., 1981). Asimismo, se demostró mediante la técnica de voltametría, que la actividad serotoninérgica de los núcleos del *rafe*, se lleva a cabo durante el estado de vigilia y que cuando comienza a disminuir, tiene lugar la instalación del sueño de ondas lentas y cuando está más disminuida o ausente, ocurre la instalación del sueño MOR (Trulson y Jacobs, 1979; Cespuglio et. al., 1983; Cespuglio et. al., 1992). En otra serie de estudios experimentales, también se ha mostrado que el congelamiento reversible del núcleo *rafe dorsalis*, que implica la pronta suspensión de la actividad neuronal de este núcleo, provoca la instalación inmediata del sueño MOR (Cespuglio et. al., 1979).

Por otra parte, se ha encontrado que las proyecciones serotoninérgicas del *rafe* hacia la región anterior del hipotálamo, muestran una actividad mayor durante la vigilia y que promueven la síntesis de péptidos hipotálamo-hipofisarios, como el péptido corticotrófico del lóbulo intermedio de la hipófisis (CLIP) y el péptido intestinal vasoactivo (VIP). Estos péptidos son entonces acumulados y es posible que al alcanzar un nivel suficiente (aun no conocido), actúen sobre las estructuras pontinas responsables de la instalación del sueño MOR (Cespuglio et. al., 1992; el Kafi et. al., 1995; Bonnet et. al., 1997).

En forma reciente, se han identificado 2 neuropéptidos excitatorios que parecen tener un papel fundamental en la modulación del sueño y la vigilia: las orexinas A y B, también conocidas como hipocretinas 1 y 2 (Sakurai et al., 1998; de Lecea et al., 1998). Las orexinas se producen en grupos neuronales del hipotálamo lateral y posterior y poseen abundantes proyecciones hacia el *locus coeruleus*, núcleos del *rafe* dorsal, tuberomamilar, del tegmento pedúnculo pontino, del tegmento laterodorsal y área ventral tegmental

(Peyron et al., 1998, Nambu et al., 1999). La medición de los niveles de hipocretinas en LCE así como la expresión Fos sugieren que las células orexinérgicas son más activas durante la vigilia, sobretodo en asociación con la actividad (Estabrooke et al., 2001; Zeitzer et al., 2003). Asimismo, la aplicación de hipocretina 1 produce un aumento de la duración de la vigilia y disminución del sueño No MOR (Hagan et al., 1999; Bourgin et al., 2000; Methippara et al., 2000; Piper et al., 2000; España et al., 2001; Thakkar et al., 2001).

La participación de la hipocretina 1 en la vigilia ha encontrado también sustento en los estudios que muestran que los enfermos narcolépticos tienen niveles muy disminuidos de orexina en el LCE (Mignot et al., 2002), así como un número reducido de neuronas orexinérgicas (Thannickal et al., 2000).

Mientras que el hipotálamo posterior está vinculado con la vigilia, el hipotálamo anterior está relacionado con el dormir.

Los resultados de diferentes estudios convergen en el área preóptica ventrolateral (VLPO, por sus siglas en inglés) como la región donde se promueve el dormir. Los primeros experimentos mostraron que al lesionar con ácido kaínico el área preóptica de gatos se producía insomnio (Szymusiak y McGinty, 1986); lo mismo sucedía cuando se le inactivaba funcionalmente mediante la inyección de muscimol, un agonista del GABA (Lin et al., 1989). Asimismo, se identificó mediante registros extracelulares que las neuronas con actividad durante el dormir se encontraban en la región ventral (Szymusiak y McGinty, 1986). Más tarde se observó que las lesiones de la porción ventral del área preóptica lateral eran las que producían las mayores reducciones del sueño MOR y No MOR (Sallanon et al., 1989). Estudios posteriores han identificado que el grupo neuronal del VLPO envía y recibe proyecciones del núcleo tuberomamilar, los núcleos del *rafe* y el *locus coeruleus* (Lin et al., 1988; Lin et al., 1994; Lin et al., 1996; Sherin et al., 1998; Chou et al., 2002).

También se han localizado aferencias procedentes del sistema circadiano y el límbico (Chou et al., 2002).

Las células del VLPO muestran un patrón de mayor actividad durante el sueño –especialmente durante el sueño de ondas lentas– en comparación con la vigilia (Szymusiak R et al., 1998; Sherin J, et al., 1998; Steininger T, et al., 2001).

En virtud de que las neuronas del VLPO contienen GABA y galanina (Sherin J, et al., 1998), se piensa que a través de sus proyecciones ejerce un efecto inhibitorio sobre las regiones vinculadas con la vigilia, dando lugar a la presentación del sueño.

Estos conocimientos han conducido al planteamiento de un modelo de regulación de ciclo sueño-vigilia en el que participan dos conjuntos de elementos que se inhiben mutuamente, de tal forma que conforme uno se activa el otro se inhibe.

Por un lado, está el VLPO encargado de promover el dormir y por el otro los grupos neuronales vinculados con la vigilia, que incluyen el núcleo tuberomamilar, *locus coeruleus*, *rafe* dorsal y las neuronas dopaminérgicas. La integridad anatómica y fisiológica de los sistemas de vigilia y sueño permitirá, por un lado, la expresión adecuada de su función y, simultáneamente, la inhibición de su contraparte.

La presentación del sueño MOR es producto de la interacción de las neuronas aminérgicas y colinérgicas del tallo cerebral. Como se revisó anteriormente, la serotonina y noradrenalina tienen un efecto inhibitorio sobre el sueño MOR, mientras que la acetilcolina induce su aparición.

La participación de la acetilcolina en la inducción del sueño MOR fue propuesta por primera vez por Hernández Peón (1962) y Jouvet (1962) a principios de los sesenta. Estudios más recientes han mostrado que la microestimulación colinérgica de la región paramediana del tegmento pontino anterodorsal induce la aparición rápida de periodos

largos de sueño MOR. Además, se ha encontrado que la liberación de acetilcolina en el tegmento pontino aumenta durante el sueño MOR (Lydic et. al., 1991; Kodama et. al., 1992).

Se ha identificado que la estimulación colinérgica de esta zona proviene de los núcleos LDT y PPT, pues ambos incrementan su actividad durante el sueño MOR y su estimulación induce la liberación de acetilcolina en la formación reticular pontina medial (Vivaldi et. al., 1980; Baghdoyan et. al., 1984; Yamamoto et. al., 1990).

Además, los núcleos PPT, LDT y del área contigua, la región parabraquial, contienen neuronas colinérgicas y forman parte de la red neuronal donde se generan los potenciales ponto-genículo-occipitales (PGO) que siempre preceden al sueño MOR. La estimulación colinérgica de estos núcleos y particularmente la región parabraquial, provoca la pronta (4 a 6 minutos) ocurrencia de potenciales PGO y este fenómeno es seguido por el aumento significativo del sueño MOR durante 6 días (Calvo et. al., 1992; Datta et. al., 1992). Esto muestra que la región parabraquial es un componente central de las redes neuronales donde se integran los mecanismos generadores de los potenciales PGO, los que a su vez constituyen una parte esencial de los mecanismos de instalación y mantenimiento del sueño MOR. Por otro lado, estos hallazgos también muestran que la acetilcolina juega un papel importante en dichos mecanismos y que las células colinérgicas de la región parabraquial participan en la regulación a largo plazo de la ocurrencia del sueño MOR.

Estos núcleos pontinos a su vez pueden estar controlados por estructuras prosencefálicas con las que tienen conexiones anatómicas recíprocas, como la amígdala del lóbulo temporal (AMG), en cuyo núcleo central, también se encuentran numerosas neuronas colinérgicas. Además, se ha mostrado que la AMG y los núcleos pontinos mencionados, tienen una relación fisiológica durante el sueño MOR. Los potenciales PGO

se propagan hacia la AMG y provocan el aumento de su actividad neuronal (Calvo y Fernández-Guardiola, 1984; Calvo y Simón-Arceo, 1999). A su vez, la AMG tiene una influencia facilitatoria sobre la ocurrencia de los potenciales PGO. La estimulación eléctrica de esta estructura límbica provoca el aumento del número de potenciales PGO (Calvo et. al., 1987) y su estimulación colinérgica, también provoca el aumento a largo plazo (6 días) de los potenciales PGO y del sueño MOR (Calvo et. al., 1996; Calvo y Simón-Arceo, 1999). Estos hallazgos muestran que la AMG es una estructura límbica que también forma parte de las redes neuronales que modulan la ocurrencia del sueño MOR y que en estos procesos fisiológicos participa la acetilcolina.

1. III.- LA RELACION SUEÑO - DEPRESION

1. III. a.- Aspectos Epidemiológicos

El insomnio tiene una elevada prevalencia en la población general, que varía entre el 10 y el 48%, según los diversos estudios (Soldatos, 1994; Ohayon M, 2001). A pesar de esta amplia variabilidad, los factores de riesgo que se han identificado para su aparición son similares a los de los trastornos depresivos incluyendo la edad avanzada, el sexo femenino, el nivel socioeconómico y educativo bajos, la salud física deficiente y la presencia de problemas psiquiátricos y/o psicológicos (Soldatos, 1994; Ohayon M, 2001). De hecho, la psicopatología, principalmente depresión y/o ansiedad, es un poderoso factor de riesgo para la presentación de insomnio (Soldatos, 1994; Ohayon M, 2001). En un estudio epidemiológico en el que se evaluó a la población en dos ocasiones con un año de diferencia, se encontró que en los sujetos en los que el insomnio persistió, se presentaron

tasas más elevadas de episodios nuevos de depresión, en comparación con la población en la que se resolvió el insomnio (Ford y Kamerow, 1989). En estudios epidemiológicos en población general se ha reportado con consistencia, que aproximadamente el 20% de los insomnes están también deprimidos (Soldatos, 1994).

En poblaciones psiquiátricas, se ha reportado que entre el 51 y 72% cursan con alteraciones del sueño (Soldatos, 1994). En particular para la depresión, el insomnio tiene una prevalencia mucho mayor que en sujetos no deprimidos, con porcentajes que van más allá del 60%, y en general cerca del 80% de los individuos deprimidos cursan con alteraciones en la calidad y cantidad de su sueño (Ford y Kamerow, 1989; van Moffaert, 1994).

La existencia de una elevada prevalencia de insomnio en la depresión y viceversa, así como la similitud entre los factores de riesgo para ambas, proporciona una base sólida para relacionar a ambas condiciones, quizá como causa-efecto pero esto aun no se ha establecido.

1. III. b.- Cambios poligráficos en la depresión

Los numerosos trabajos realizados han permitido establecer un perfil polisomnográfico en la depresión, caracterizado por: 1) alteraciones en la continuidad del sueño (aumento en la latencia para el inicio del sueño, múltiples despertares y disminución de la eficiencia del dormir); 2) la disminución del sueño delta; y, 3) el acortamiento de la latencia de inicio del primer episodio de sueño MOR, aumento de la duración del primer sueño MOR, y aumento en el número y densidad de los movimientos oculares (Díaz-

Guerrero et al., 1946; Kupfer y Foster, 1972; Kupfer, 1976; Gillin et al., 1979; Akiskal et al., 1982; Reynolds y Kupfer, 1987; Benca et al., 1992).

Ninguna de estas alteraciones es patognomónica de la depresión, pues se ha encontrado la presencia de alguna de ellas o su combinación en otros trastornos psiquiátricos y en algunas condiciones médicas (Benca et al., 1992). No obstante, la disminución de la latencia del sueño MOR es relativamente específica para la depresión, siendo posible identificarla durante el episodio agudo (Kupfer y Foster, 1972; Gillin et al., 1979), especialmente en la llamada depresión endógena, es estable durante periodos sin tratamiento, sintomáticos (Kupfer et al., 1988) y asintomáticos (Rush et al., 1986) y puede predecir la recurrencia (Kupfer et al., 1988).

1. III. c.- Las Hipótesis explicativas

Se han propuesto algunas hipótesis para explicar las relaciones existentes entre el sueño y la depresión.

La Deficiencia del proceso S

Esta hipótesis tiene su fundamento en el Modelo de los Dos Procesos, propuesto por Borbély en 1982. De acuerdo con este modelo, el sueño es regulado por la interacción de dos procesos: un proceso homeostático, inductor del sueño (Proceso S) que se acumula exponencialmente durante la vigilia y disminuye exponencialmente durante el dormir; este proceso tiene su correspondencia poligráfica en el sueño de ondas lentas. Y un proceso

circadiano (proceso C), determinado por el horario en que hay una mayor propensión al sueño y que es regulado por el núcleo supraquiasmático.

Borbély y Wirz-Justice (1982) han propuesto que en la depresión, el proceso S se acumula en forma deficiente. Esto explicaría la mayor duración de la latencia de sueño, las menores proporciones de sueño de ondas lentas y los despertares prematuros. Como, además, el proceso S se considera que inhibe el sueño MOR, su deficiencia conduciría a una latencia corta del sueño MOR y una mayor duración en su primera aparición. Por otra parte, la privación de sueño al prolongar la vigilia reforzaría al proceso S, explicando su efecto antidepressivo.

Este modelo tiene su mayor inconsistencia en que la reducción del sueño de ondas lentas es menos específica para la depresión que los cambios en el sueño MOR. Además no ofrece una explicación para el efecto antidepressivo de la privación parcial del sueño en la segunda mitad de la noche o de la privación selectiva del sueño MOR.

El Avance de Fase

Esta hipótesis sugiere que el oscilador circadiano que controla el sueño MOR, la temperatura y el cortisol está desfasado del ciclo sueño-vigilia (Wehr et al., 1979; Wehr y Wirz-Justice, 1982; Wehr, 1990), de tal forma que el ritmo de propensión del sueño MOR está adelantado en relación con el de propensión del sueño, lo cual explicaría la reducción en la latencia del primer episodio de sueño MOR, su mayor duración y densidad (Wehr, 1990). El efecto antidepressivo del avance de fase de la hora de dormir ha brindado apoyo parcial a esta hipótesis. Pero por otro lado, aun no existen evidencias suficientes para

establecer que la aparición más rápida del sueño MOR signifique que su ritmo este adelantado.

El desequilibrio colinérgico-aminérgico

Como se revisó anteriormente, esta hipótesis propone que los trastornos afectivos son la manifestación de un desequilibrio entre la actividad colinérgica y la aminérgica, de tal forma que la depresión estaría condicionada por un predominio colinérgico y la manía por un predominio noradrenérgico.

Una evidencia del predominio colinérgico es el acortamiento de la latencia del sueño MOR ya que en los mecanismos de instalación y mantenimiento del sueño MOR, la acetilcolina juega un papel esencial. En general, la administración de agonistas colinérgicos produce un acortamiento de la latencia del sueño MOR, y esto es, aun más acentuado en sujetos deprimidos o con historia familiar de trastorno afectivo (Gillin et al., 1991). Además, se han observado patrones poligráficos muy similares a los de la depresión tras la interrupción de la administración de la escopolamina, un antagonista muscarínico (Sitaram et al., 1979). Esta información sugiere la existencia de hipersensibilidad colinérgica en la depresión.

Una de las mayores debilidades de esta hipótesis es que los fármacos anticolinérgicos solo han producido efectos antidepresivos de manera anecdótica.

Como puede apreciarse ninguno de los modelos cubre satisfactoriamente las expectativas de explicar las relaciones entre el sueño y la depresión en forma cabal, sin embargo son líneas de investigación abiertas que, sin duda, continuarán siendo esenciales en el conocimiento de la fisiopatología de la depresión.

1. III. d.- Sueño y Antidepresivos

En la década de los 50's y 60's, se empleó la privación de sueño con el objetivo de inducir síntomas psicóticos en pacientes esquizofrénicos, esto en el contexto de la teoría psicoanalítica que proponía que las ensoñaciones eran la forma en la que se expresaban los impulsos instintivos, y que dada la similitud entre las ensoñaciones y los síntomas psicóticos, era posible que en la esquizofrenia existiera una falla que posibilitaba la expresión de estos impulsos durante la vigilia. Sin embargo, en muy pocos casos la privación de sueño indujo la aparición de síntomas psicóticos (Koranyi y Lehmann 1960; Luby y Caldwell, 1967; Vogel, 1968; De Barros-Ferreira et al., 1973; Gillin y Wyatt, 1975). En cambio, y de manera inesperada, resultó que algunos síntomas de tipo afectivo de estos pacientes mejoraron ostensiblemente. Este fracaso motivó la interrupción de la investigación de esta manipulación del sueño.

No obstante, Vogel et al. (1968) extendieron su aplicación a los trastornos afectivos, y su uso se reforzó con el descubrimiento del efecto antidepresivo de la privación de sueño, descrito por Schulte en 1966 (citado en Wehr, 1990) en un paciente y posteriormente por Pflug y Tölle (1971), entre otros (Pflug, 1976; Rudolf y Tölle 1978). El estudio sistemático de esta maniobra ha demostrado su acción antidepresiva en un 60% de los sujetos deprimidos (Wehr, 1990). Característicamente, la privación total de sueño produce una mejoría inmediata pero también ésta desaparece con la recuperación del sueño, incluso con pequeñas siestas vespertinas.

En 1968, Vogel et al. propusieron que la reducción del sueño MOR era el mecanismo responsable del efecto terapéutico de los fármacos antidepresivos. Para probar dicha hipótesis realizaron un estudio en el que compararon el efecto antidepresivo de la

privación selectiva de sueño MOR contra la privación de Sueño No MOR, e identificaron a la primera como más eficaz (Vogel et al., 1975; Vogel et al., 1980). Además notaron, primero, que los pacientes que no respondieron a la privación selectiva de sueño MOR, tampoco mejoraron con la administración de imipramina; y, segundo, que aquellos que sí respondieron lo hicieron en un término de tres semanas, una duración similar a la latencia de inicio de respuesta de los fármacos antidepresivos.

No obstante sus hallazgos, cabe señalar que su estudio no ha sido reproducido y, por otro lado, resulta difícil explicar el hecho de que la privación de sueño MOR tenga sus efectos hasta tres semanas después, mientras que la privación total o parcial del sueño, tiene efectos inmediatos.

Como se revisó anteriormente, las hipótesis biológicas atribuyen el desarrollo de la depresión a la depleción de monoaminas en el sistema nervioso central, basadas primordialmente en modelos farmacológicos (Schildkraut, 1965; Stahl, 1998). En consecuencia, la restauración de ellas conduciría a la remisión del trastorno. Las aminas implicadas –la noradrenalina (Schatzberg y Schildkraut, 1995), serotonina (Maes y Meltzer, 1995), acetilcolina (Janowsky et al., 1972; Janowsky y Overstreet, 1995) y dopamina (Willner, 1995) – se encuentran también involucradas en los mecanismos neuroquímicos del sueño (para una revisión véase Fernández-Guardiola y Calvo, 1998).

Las intervenciones farmacológicas se han convertido así, en herramientas útiles para estudiar el sueño y la depresión, así como sus relaciones.

El estudio del efecto que tienen los fármacos antidepresivos sobre la arquitectura del sueño ha mostrado que la mayoría disminuyen el sueño MOR e incrementan la latencia de inicio del primer sueño MOR (Vogel et al., 1990; Sandor y Shapiro, 1994; Staner et al., 1999) (Véanse Tablas 1 a 5).

A partir de los resultados obtenidos con la privación selectiva del sueño MOR y de los efectos de los fármacos antidepresivos sobre el sueño MOR, se ha propuesto que la reducción del sueño MOR puede ser un mecanismo subyacente a la actividad antidepresiva (Vogel et al., 1990). Estos autores han sustentado que 22 de 25 antidepresivos efectivos probablemente reducen el sueño MOR. Sin embargo, existen fármacos que no modifican el sueño MOR e incluso lo incrementan tales como: la amineptina (Di Perri et al., 1986), trimipramina (Ware et al., 1989; Feulliade et al., 1992), moclobemide (Monti et al., 1990), nefazodona (Armitage et al., 1997) y más recientemente el bupropion (Nofzinger et al., 1995) y la mirtazapina (Winokur et al., 2003).

De acuerdo con el planteamiento de Vogel (1990), el mecanismo subyacente a la actividad antidepresiva de los fármacos es una reducción del sueño MOR similar a la producida por la privación selectiva del sueño MOR mediante despertares, y por lo tanto debe tener tres características: ser inicialmente grande, ser persistente y su interrupción debe ir seguida de un rebote de sueño MOR.

En relación con ésta hipótesis, van Bemmelen (1997) ha puntualizado que no se han estudiado en forma sistemática todos los antidepresivos como para ser concluyentes en cuanto a sus efectos sobre el sueño MOR (particularmente esta “privación farmacológica” del sueño MOR), y explica que en el trabajo de Vogel et al. (1990) la información se recopiló de fuentes independientes, es decir, los efectos de los fármacos sobre el sueño MOR se obtuvieron de los estudios con sujetos sanos, deprimidos y con animales, mientras que los datos relativos a la eficacia antidepresiva fueron tomados de los ensayos clínicos en individuos deprimidos tratados con los diferentes medicamentos, y sólo en algunos de los trabajos se abordaba específicamente la relación entre ambos efectos. Y, más importante aún, hasta el momento no se cuenta con algún trabajo que haya estudiado específicamente

la relación entre este tipo de reducción del sueño MOR y el efecto antidepresivo de los fármacos.

No obstante, existen algunas aproximaciones. Entre los estudios iniciales, tres encontraron que la mejoría producida por la fenelzina comenzó cuando se presentó la mayor reducción del sueño MOR, y en dos de ellos además se identificó un rebote de sueño MOR al interrumpirla (Akindele et al., 1970; Wyatt et al., 1971; Dunleavy y Oswald, 1973). Gillin et al. (1978) encontraron que los 3 pacientes deprimidos que mejoraron con la amitriptilina presentaron una reducción inicial del sueño MOR más intensa que los 3 sujetos que no mejoraron, quienes además no tuvieron un rebote de sueño MOR durante la interrupción del tratamiento. En un estudio de Kupfer et al. (1981), el alargamiento de la latencia del sueño MOR producido por la amitriptilina en la primera noche fue una de las principales variables predictoras de la respuesta antidepresiva; Mendlewicz et al. (1991) observaron que la reducción del sueño MOR producida por la amitriptilina mostró una asociación marginal con la mejoría. Shipley (1985) encontraron que un incremento en la actividad de MOR distinguía a los respondedores a desipramina, aunque esta característica estaba presente desde la evaluación poligráfica basal; este mismo grupo de investigadores no encontró diferencias poligráficas entre los respondedores y no respondedores a la zimelidina (Shipley et al., 1984). En otros dos estudios (Kupfer et al., 1989; Riemann y Berger, 1990), el grado de disminución del sueño MOR producido por la clomipramina, ya sea en las primeras noches o en las posteriores, no estuvo relacionado con la respuesta clínica. La mejoría afectiva producida por la administración de amineptina (Di Perri et al., 1986) y trimipramina (Feulliade et al., 1992) no ha mostrado tener relación con los cambios poligráficos, además ambos fármacos no disminuyen el sueño MOR. Tampoco se han

Tabla 1. Efectos de los antidepresivos Tricíclicos en el EEG del Sueño.

Fármaco	Referencia	(n)	PSG (día de Tx)	LS	D	CF	ES	V	F1	F2	F3	F4	SMOR	LSMOR
Amitriptilina	Gillin et al., 1978	6	6-14 17-47							↑ ↑			↓	↑ ↑
Amitriptilina	Kupfer et al., 1978	30	1-3 4-7 8-14 15-28	↑			↑ ↑ ↑ ↑		↓ ↓ ↓ ↓	↑ ↑ ↑ ↑		↓ ↓ ↓ ↓		↑ ↑ ↑ ↑
Amitriptilina	Kupfer et al.,1981	34	2				↑		↓	↑			↓	↑
Amitriptilina	Mendlewicz et al., 1991	18	39		↓				↑	↑			↓	↑
Amitriptilina	Staner et al., 1995	14	3, 4 34, 35	↓ ↓		↑	↑ ↑			↑ ↑	↑		↓	↑ ↑
Clomipramina	Klein et al., 1984	10	3 7 21										↓ ↓ ↓	↑ ↑ ↑
Clomipramina	Kupfer et al., 1989	19	5, 6 10- 13				↓ ↓	↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑			↓ ↓	↑ ↑
Clomipramina	Riemann et al., 1990	13	1 2 19		↑			↑		↑ ↑			↓ ↓ ↓	↑ ↑ ↑
Clomipramina	Kupfer et al., 1991	8	2	↑			↓	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↑
Desipramina	Shipley et al., 1985	17	1, 2 6, 7 22-24		↑					↑ ↑			↓ ↓ ↓	↑ ↑ ↑
Desipramina	Kupfer et al., 1991	18	1 2 6, 7 20, 21	↓						↑ ↑ ↑ ↑			↓ ↓ ↓ ↓	↑ ↑ ↑ ↑
Doxepina	Roth et al., 1982	9	8, 9 15, 16 29, 30	↓ ↓ ↓			↑ ↑ ↑	↓ ↓ ↓					↓ ↓ ↓	↑ ↑ ↑
Imipramina	Ware et al., 1989	16	2 7 14 30	↓	↑ ↑	↑ ↑		↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑		↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓	↑ ↑ ↑ ↑

Abreviaturas. n, número de sujetos; PSG, polisomnografía; tx, tratamiento; LS, latencia de sueño; D, despertares; CF, cambios de fase; ES, eficiencia de sueño; V, vigilia; F1, fase 1; F2, fase 2; F3, fase 3; F4, fase 4; SMOR, sueño MOR; LSMOR, latencia de sueño MOR.

Fármaco	Referencia	(n)	PSG (día de Tx)	LS	D	CF	ES	V	F1	F2	F3	F4	SMOR	LSMOR
Imipramina	Kupfer et al., 1994	27	90 180 270 365 3 años							↑ ↑			↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↑ ↑ ↑ ↑ ↑
Nortriptilina	Kupfer et al., 1982	20	1, 2 3, 4 5-7	↓			↑		↑ ↑	↑ ↑	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓ ↓	↑ ↑ ↑
Trimipramina	Ware et al., 1989	14	2 7 14 30	↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓ ↓	↑ ↑ ↑ ↑	↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓					
Trimipramina	Feulliade et al., 1992	6	4 13 20 27 34	↓ ↓ ↓ ↓			↑ ↑ ↑ ↑ ↑		↑ ↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑	↑ ↓ ↓			↑ ↑ ↑ ↑ ↑

Tabla 2. Efectos de los antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) en el EEG del Sueño.

Fármaco		(n)	PSG (día de Tx)	LS	D	CF	ES	V	F1	F2	F3	F4	SMOR	LSMOR
Brofaromina	Nolen et al., 1993	18	28			↓		↑	↑			↓	↓	↑
Fenzilina	Akindele et al., 1970	4	Variable								↑	↑	↓	
Fenzilina	Wyatt et al., 1969	1	1-5 6-10 >10											↓
Mebanzina	Wyatt et al., 1969	1	1-5 6-10 >10										↑ ↑	↓ ↓
Moclobemide	Monti et al., 1990	10	5-7 18-20 30-32				↑ ↑ ↑	↓ ↓ ↓	↑ ↑ ↑				↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑
Tranilcipromina	Nolen et al., 1993	20	28			↓		↑	↑			↓	↓	↑

Abreviaturas. n, número de sujetos; PSG, polisomnografía; tx, tratamiento; LS, latencia de sueño; D, despertares; CF, cambios de fase; ES, eficiencia de sueño; V, vigilia; F1, fase 1; F2, fase 2; F3, fase 3; F4, fase 4; SMOR, sueño MOR; LSMOR, latencia de sueño MOR.

Tabla 3. Efectos de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) en el EEG del Sueño.

Fármaco	Referencia	(n)	PSG (día de Tx)	LS	D	CF	ES	V	F1	F2	F3	F4	SMOR	LSMOR
Citalopram	Van Bemmelen et al., 1993	16	1 35							↑ ↑			↓ ↓	↑ ↑
Fluoxetina	Hendrickse et al., 1994	9	84						↑				↓	↑
Fluoxetina	Gillin et al., 1997	18	56, 57		↑		↓		↑		↓	↓	↓	↑
Fluoxetina	Armitage et al., 1997	21	56, 57		↑				↑		↓	↓	↓	↑
Fluoxetina	Trivedi et al., 1999	36	7 35 70 210	↓ ↓ ↓			↓ ↓ ↓		↑ ↑ ↑ ↑		↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	↑ ↑ ↑ ↑
Fluvoxamina	Kupfer et al., 1991	17	1 2 6, 7 20, 21	↑ ↑			↓ ↓	↑		↑ ↑ ↑			↓ ↓ ↓ ↓	↑ ↑ ↑ ↑
Paroxetina	Staner et al., 1995	16	3, 4 34, 35										↓ ↓	↑ ↑
Zimelidina	Shipley et al., 1984	13	1, 2 6, 7 20, 23	↑ ↑		↑				↑ ↑ ↑			↓ ↓ ↓	↑ ↑ ↑
Sertralina	Jindal et al., 2003	25	84				↓							

Tabla 4. Efectos de los antidepresivos inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina en el EEG del Sueño.

Fármaco	Referencia	(n)	PSG (día de Tx)	LS	D	CF	ES	V	F1	F2	F3	F4	SMOR	LSMOR
Mirtazapina	Winokur et al., 1998	5	7, 8 14, 15	↓ ↓			↑ ↑			↑ ↑				
Mirtazapina	Winokur et al., 2000	6	7, 8 14, 15	↓			↑ ↑							
Mirtazapina	Schittcate et al., 2002	12	1,2 35-67				↑ ↑	↓ ↓		↑	↑	↑	↑	↑
Venlafaxina	Luthringer et al., 1996	12	7 30						↑ ↑				↓	↑

Abreviaturas. n, número de sujetos; PSG, polisomnografía; tx, tratamiento; LS, latencia de sueño; D, despertares; CF, cambios de fase; ES, eficiencia de sueño; V, vigilia; F1, fase 1; F2, fase 2; F3, fase 3; F4, fase 4; SMOR, sueño MOR; LSMOR, latencia de sueño MOR.

Tabla 5. Efectos de otros antidepresivos en el EEG del Sueño.

Fármaco	Referencia	(n)	PSG (día de Tx)	LS	D	CF	ES	V	F1	F2	F3	F4	SMOR	LSMOR
Amineptina	Di Perri et al., 1986	12	4 17										↑	↑
Bupropion	Nofzinger et al., 1995	7	115										↑	↓
Bupropion	Ott et al., 2004	20	56		↑									↑
Mianserina	Mendlewicz et al., 1985	9	4, 5 28, 29				↑ ↑	↓ ↓		↑ ↑				↑ ↑
Nefazodona	Armitage et al., 1994	10	>28						↓	↑				
Nefazodona	Gillin et al., 1997	23	56, 57					↓		↑				
Nefazodona	Armitage et al., 1997	22			↓		↑	↓			↓	↓	↑	↓
Trazodona	Mouret et al., 1988	10	1-3 26-28	↓ ↓		↓	↑ ↑		↓		↑	↑		↑
Trazodona	Van Bommel et al., 1992	8	7 14 21 28 35										↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↑ ↑ ↑ ↑ ↑
Trazodona	Saletu-Zylahrs et al., 2002	11	1		↓		↑			↓	↑			↑
Reboxetina	Farina et al., 2002	8	7 28											↑ ↑

Abreviaturas. n, número de sujetos; PSG, polisomnografía; tx, tratamiento; LS, latencia de sueño; D, despertares; CF, cambios de fase; ES, eficiencia de sueño; V, vigilia; F1, fase 1; F2, fase 2; F3, fase 3; F4, fase 4; SMOR, sueño MOR; LSMOR, latencia de sueño MOR.

encontrado asociaciones entre los cambios en el EEG del sueño y el estado de ánimo producidos por trazodona y citalopram (van Bemmelen et al., 1992; van Bemmelen et al., 1993).

Es importante subrayar que pocos estudios en sujetos deprimidos han evaluado los cambios electroencefalográficos poco tiempo después de la interrupción del fármaco, siendo esta información necesaria para probar la hipótesis de Vogel et al. (1990). En este sentido el estudio de Staner et al., (1995) resulta interesante pues evalúa los tres criterios en pacientes deprimidos que de manera aleatoria y doble ciego fueron asignados a recibir amitriptilina o paroxetina. La paroxetina produjo las tres características de la privación “farmacológica” del sueño MOR, no así la amitriptilina que no produjo rebote del sueño MOR durante la interrupción del fármaco, sin embargo, ambos fueron igualmente eficaces y los cambios poligráficos no se asociaron con la respuesta antidepresiva.

Si bien los fármacos antidepresivos producen de manera constante cambios en el sueño MOR, parece aun incierta la asociación entre estos y la evolución clínica de la depresión.

Por otra parte, existen evidencias surgidas de la administración crónica de sertralina y desipramina en gatos, que señalan que durante periodos prolongados se desarrolla tolerancia al efecto reductor del sueño MOR (Ross et al., 1990). En este sentido, pocos estudios han evaluado los efectos de los fármacos antidepresivos sobre las variables poligráficas más allá de 4 semanas en sujetos deprimidos.

Esto, sumado a las evidencias de que tratamientos, también eficaces, como la terapia cognitiva no afectan el sueño MOR, ha llevado a plantear algunas hipótesis alternativas (Sandor y Shapiro, 1994): a) Que la supresión del sueño MOR no sea un mecanismo esencial de la actividad antidepresiva; b) Que existan fármacos antidepresivos con un mecanismo de acción diferente al que comparten el resto de ellos; y, c) Que existan dos o

más mecanismos de acción antidepresiva, alguno de los cuales no incluye la supresión del sueño MOR.

En virtud de la importancia que representa el esclarecer las relaciones entre el sueño y la depresión, se encuentra justificado continuar estudiando los efectos que ejercen sobre el sueño maniobras terapéuticas como los fármacos antidepresivos.

1. IV.- LA VENLAFAXINA, UN INHIBIDOR SELECTIVO DE LA RECAPTURA DE NOREPINEFRINA Y SEROTONINA

El desarrollo de fármacos antidepresivos, iniciado hace más 40 años continúa, y ha pasado del litio, los inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO), los antidepresivos tricíclicos (AT), a los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS) y en forma más reciente a los inhibidores selectivos de recaptura de norepinefrina y serotonina. Estos últimos acordes con las propuestas recientes del papel de ambas aminas en la depresión. De éstos, contamos actualmente con la venlafaxina y duloxetina.

La venlafaxina es una feniletinamina con propiedades farmacológicas únicas al inhibir selectivamente la recaptura de serotonina, norepinefrina y dopamina (Muth et al., 1986). Su acción sobre estas tres monoaminas ocurre a diferentes dosis, siendo el efecto inicial más potente el ejercido sobre la inhibición de recaptura de serotonina, el cual es casi tres veces mayor que sobre la norepinefrina, y nueve veces mayor que la dopamina.

Comparado con otros antidepresivos, su selectividad sobre la recaptura de serotonina es menor que la de la fluoxetina, paroxetina y sertralina, mientras que su selectividad sobre la norepinefrina es menor que la mostrada por la desipramina (Muth et al., 1986).

En contraste con los ISRS y AT, tiene muy poca o nula afinidad por receptores alfa o beta adrenérgicos, muscarínicos, histaminérgicos, benzodiacepínicos, opiáceos, 5-HT₁, 5-HT₂, D₂ y tampoco tiene efecto sobre los canales rápidos de sodio, ni inhibe la actividad de la monoaminoxidasa (Muth et al., 1986; Cusack et al., 1994). Se ha encontrado que disminuye la sensibilidad de los receptores beta adrenérgicos, incluso tras una sola dosis, lo cual se ha especulado explica el posible inicio rápido de su acción antidepresiva (Horst y Preskorn, 1998).

Con respecto a otros aspectos farmacocinéticos, la venlafaxina se absorbe bien por la vía oral, es metabolizada en el hígado, siendo su principal metabolito la O-desmetilvenlafaxina (ODV) que posee un perfil de actividad similar a la del fármaco original. La vida media de la venlafaxina es de 3-4 horas y de la ODV de 10 hrs., su unión a proteínas es menor al 30% y se excreta por orina, principalmente en su forma metabolizada. Este perfil farmacocinético no parece cambiar en adultos mayores (Horst y Preskorn, 1998). Actualmente se dispone de dos presentaciones, una de liberación inmediata o estándar y otra de liberación prolongada.

Algunos ensayos clínicos abiertos (Schweizer et al., 1988; Goldberg y Finnerty, 1988; Burnett y Dinan, 1998), así como estudios aleatorios, doble ciego y controlados con placebo (Schweizer et al., 1991; Khan et al., 1991; Mendels et al., 1993; Shrivastava et al., 1994; Guelfi et al., 1995) han demostrado su eficacia en el tratamiento agudo de la depresión así como en la prevención de recaídas (Rudolph et al., 1994; Entsuah et al., 1996). En estudios comparativos con imipramina (Schweizer et al., 1994; Benkert et al., 1996; Lecrubier et al., 1997), clomipramina (Samuelian y Hackett, 1992), trazodona (Cunninham et al, 1994) y fluoxetina (Clerc et al., 1994; Dierick et al., 1996; Burnett y

Dinan, 1998) se ha encontrado que es igualmente eficaz, e incluso superior (Schweizer et al., 1994; Clerc et al., 1994; Dierick et al., 1996; Lecrubier et al., 1997;).

En cuanto a su perfil de seguridad, no se han encontrado diferencias significativas con otros antidepresivos (Sinclair et al., 1998). El efecto secundario que se ha reportado como más frecuente es la náusea, seguido por el mareo, sudoración, somnolencia, boca seca e insomnio. Sus interacciones con otros fármacos son mínimas y datos preliminares indican que es seguro en casos de sobredosis. En términos generales la venlafaxina es un fármaco bien tolerado.

Existen tres características hipotéticas de la venlafaxina que la convierten en una molécula particularmente interesante en el tratamiento de la depresión.

La primera es una hipotética aparición rápida de su efecto antidepresivo. En términos generales se sabe que la mejoría afectiva (una reducción mayor del 50% de las calificaciones en la Escala de Hamilton para Depresión y/o en la Escala de Montgomery-Asberg para Depresión) en el tratamiento con fármacos antidepresivos aparece aproximadamente en la tercera o cuarta semanas. En contraste con esta latencia de inicio de respuesta, existen cuatro estudios (Khan et al., 1991; Guelfi et al., 1995; Rickels et al., 1995; Derivan et al., 1995) que han encontrado que la venlafaxina en comparación con el placebo conduce a una mejoría significativa más rápida, ubicada entre la primera y segunda semanas de tratamiento. En otro estudio, aleatorio y doble ciego, en el que se comparó la venlafaxina con la imipramina, se identificó que la primera produjo en forma más rápida una respuesta sostenida (14 días con venlafaxina vs 21 días con imipramina) (Benkert et al., 1996). Sin embargo, en otros cuatro estudios comparativos no se han identificado diferencias tan marcadas en la aparición de la respuesta antidepresiva (Samuelian y Hackett, 1992; Schweizer et al., 1994; Cunningham et al., 1994; Clerc et al., 1994).

Una segunda característica que se ha observado con la venlafaxina es que la eficacia antidepressiva aumenta conforme se incrementa la dosis (Burnett y Dinan, 1998; Khan et al., 1998), lo cual generalmente no sucede con los ISRS. Es posible que esta relación dosis-respuesta esté asociada con el perfil farmacológico escalonado de inhibición de recaptura de monoaminas.

Partiendo de su mecanismo de acción sobre la serotonina y la norepinefrina, así como de la existencia de evidencias que sugieren una mayor eficacia antidepressiva de la venlafaxina en comparación con otros fármacos (imipramina, fluoxetina), se le ha contemplado como una alternativa en el manejo de la depresión resistente. Este planteamiento ha sido apoyado por los resultados de dos estudios abiertos (Nieremberg et al., 1994; Burnett y Dinan, 1998) en los que pacientes con depresión mayor que no habían respondido a uno y hasta tres tratamientos adecuados con antidepressivos, lograron una reducción del 30 al 50% de la sintomatología depresiva cuando recibieron venlafaxina.

Con respecto a sus efectos sobre el patrón poligráfico del sueño existen dos estudios. En uno de ellos (Salín-Pascual et al., 1997), se evaluaron los cambios producidos por dos diferentes dosis (75 mg y 150 mg) durante cuatro noches consecutivas, en ocho sujetos sanos. Ambas dosis produjeron incrementos en la duración y porcentaje de la vigilia y la fase 1, y disminución en la fase 2 y 3. Desde la primera noche se redujo el sueño MOR y en la cuarta estaba completamente suprimido.

En un segundo trabajo (Luthringer et al., 1996), se estudiaron doce sujetos hospitalizados por depresión mayor, en los cuales se realizaron registros polisomnográficos antes y después de la primera semana, y al final de la cuarta semana del tratamiento con venlafaxina. Los resultados muestran que la disminución de la duración del sueño MOR y el incremento de la latencia de inicio del sueño MOR sólo fueron significativos en la

primera semana. A diferencia del estudio con sujetos sanos, no se identificó ningún otro cambio significativo en los índices de continuidad y arquitectura del sueño.

Si bien se trata de dos muestras de sujetos con distintas características, los resultados son contrastantes, y sobretodo, en el estudio con sujetos deprimidos, la ausencia de cambios significativos en el sueño MOR después de un mes bajo tratamiento, sugieren tolerancia al efecto reductor del sueño MOR.

1. V.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En general, pocos estudios han evaluado los efectos –en el estudio poligráfico del sueño– de los fármacos antidepresivos por periodos de tiempo prolongados. Esto es particularmente importante por dos razones. La primera está relacionada con las observaciones de efectos diferentes a lo largo del tiempo con una sola o diferentes dosis de un fármaco (Ross et al., 1990). La segunda tiene que ver con la respuesta antidepresiva, con respecto a la cual, los estudios de eficacia consideran el efecto antidepresivo al final de ocho semanas de tratamiento.

Con respecto a la venlafaxina en particular, no se han descrito los efectos inmediatos (por ejemplo, en la primer noche) o por periodos mayores a un mes de tratamiento en sujetos deprimidos ambulatorios. Sólo se han estudiado los efectos después de una y tres semanas con 75-150 mg y 150-225 mg, respectivamente. Esto es relevante en virtud del efecto secuencial de las dosis de la venlafaxina: a bajas dosis (≤ 75 mg) inhibe la recaptura de serotonina y a dosis altas (225-375 mg) inhibe la recaptura de serotonina y noradrenalina (Harvey et al., 2000).

Así, el estudio por un periodo prolongado de los efectos antidepresivos y sobre el estudio poligráfico del dormir permitiría analizar la relación entre la evolución del padecimiento y los cambios en la organización del sueño.

Por otra parte, en estudios experimentales con animales y en sujetos deprimidos se ha observado un efecto de tolerancia a la reducción del sueño MOR ejercida por los antidepresivos, los cuales son acordes con los estudios en animales y en el hombre que han mostrado que la privación total y particularmente del sueño MOR tiene efectos deletéreos sobre el buen estado de salud física y mental.

1. VI.- HIPOTESIS

La venlafaxina produce cambios en el electroencefalograma del sueño de sujetos deprimidos.

Los cambios en el sueño MOR se relacionan con la respuesta clínica a la venlafaxina.

1. VI.- OBJETIVOS

Para probar estas hipótesis, se plantearon los siguientes objetivos:

1. Evaluar los cambios en el electroencefalograma del sueño producidos por la administración de venlafaxina en pacientes con Depresión Mayor.
2. Evaluar la relación entre los cambios en el sueño MOR y la respuesta clínica producidos por la venlafaxina en pacientes con Depresión Mayor.

2.- METODO

2. I.- SUJETOS

Los sujetos fueron seleccionados de la población que recibe atención psiquiátrica en la consulta externa de los Servicios Clínicos del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Se eligieron a aquellos sujetos que en una entrevista clínica fueron diagnosticados con Depresión Mayor de acuerdo a los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 3ª. Edición, Revisada (DSM-III-R, American Psychiatric Association 1987) y que no se encontraran bajo tratamiento antidepresivo farmacológico y/o psicoterapéutico en el mes previo. La tabla 6 muestra el cronograma de las evaluaciones.

En la primera entrevista con el investigador se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada sujeto para su participación en el estudio y se programó una visita para comenzar las evaluaciones. En dicha visita se les realizó la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-III-R* y la Escala de Hamilton para Depresión de 21 reactivos (EHAMD) (Hamilton, 1960).

Durante los siguientes 7 días se les realizaron estudios de laboratorio (Biometría Hemática, Examen General de Orina, Química Sanguínea, Pruebas de Funcionamiento Hepático y Renal y Perfil Tiroideo) y Electroencefalograma (EEG).

Finalmente se incluyó en el estudio a los sujetos que en la segunda evaluación, considerada como la evaluación basal (día 0), reunieron las siguientes características:

- Edad de 18 a 65 años

*Se empleo el DSM-III-R debido a que en el periodo (diciembre 1996-agosto 1998) en que se seleccionaron los sujetos solamente estaba disponible la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-III-R

Tabla 6. Cronograma del estudio

	Día -7	Día -1	Día 0	Día 1	Día 7	Día 8	Día 14	Día 21	Día 28	Día 35	Día 42	Día 49	Día 56	Día 63	Día 70
Entrevista Clínica Estructurada para DSM III-R	X														
Consentimiento Informado	X														
Escala de Hamilton para Depresión	X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
EEG y estudios de laboratorio	X														
Criterios de Inclusión / Exclusión			X												
Registro de Eventos Adversos					X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Administración de placebo			X	X	X										
Tratamiento con Venlafaxina 75 mg						X	X	X							
Venlafaxina 150 mg									X	X	X	X			
Venlafaxina 150 - 300 mg													X	X	X
Polisomnografía		X	X	X	X	X					X				X
Medicamentos concomitantes	Analgésicos Antinflamatorios No Esteroides														

- Sexo masculino o femenino.
- Diagnóstico principal de Depresión Mayor de acuerdo con los criterios del DSM-III-R.
- Calificación mínima de 18 puntos en la Escala de Hamilton para Depresión (de 21 reactivos).
- Resultados normales en la Biometría Hemática, Pruebas de Funcionamiento Hepático y Renal, Perfil Tiroideo y Electroencefalograma.

Se excluyó a los sujetos que presentaron alguna(s) de las siguientes características:

- Embarazo o lactancia.
- Historia de reacción idiosincrática a la venlafaxina.
- Diagnóstico principal diferente al de Depresión Mayor.
- Diagnóstico principal y/o secundario de Trastorno del Dormir de acuerdo al DSM III-R (Ver tabla 7) y Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño
- Requerir y/o recibir tratamiento adicional con fármacos psicotrópicos, terapia electroconvulsiva o psicoterapia durante el estudio.
- Historia de epilepsia y/o enfermedad médica que requería tratamiento físico o farmacológico.
- Abuso o dependencia de sustancias psicoactivas en los seis meses previos al inicio del estudio.

2. II.- EVALUACIÓN CLÍNICA POSTERIOR

Durante el estudio, se realizaron entrevistas semanales que incluyeron la evaluación de la sintomatología depresiva empleando la EHAMD y el registro de reacciones adversas,

definidas como cualquier reacción que experimentara el sujeto durante el periodo de tratamiento. No se emplearon instrumentos de autoreporte sobre la percepción subjetiva del sueño (diarios de sueño o escalas). Asimismo se realizó semanalmente el conteo de las tabletas restantes del medicamento proporcionado en la visita previa, con la finalidad de evaluar la adherencia al tratamiento.

Tabla 7. Trastornos del Sueño del DSM-III R

Disomnias
Trastorno por Insomnio Insomnio relacionado a otro Trastorno Mental Insomnio relacionado a Factor Orgánico Conocido Insomnio Primario
Trastornos por Hipersomnia Hipersomnia relacionada a otro Trastorno Mental Hipersomnia relacionada a Factor Orgánico Conocido Hipersomnia Primaria
Trastornos del Horario Sueño Vigilia Tipo Avanzado o Retrasado Tipo Desorganizado Tipo Frecuentemente Cambiante
Parasomnias
Trastorno por Pesadillas Terrores del Sueño Sonambulismo

2. III.- TRATAMIENTO

Durante 7 días los sujetos ingirieron una cápsula de placebo por la noche (ciego simple). Al octavo día se les administró por la noche una cápsula que contenía 75 mg de venlafaxina (liberación estándar). Esta dosis se incrementó gradualmente durante los días subsecuentes, de tal forma que en el día 28 todos los sujetos estaban recibiendo 150 mg de venlafaxina, divididos en una dosis matutina (75 mg) y otra nocturna (75 mg). Esta dosificación se mantuvo durante las siguientes tres semanas (días 28 al 48). A partir del día 49 y durante las semanas restantes (días 49 al 70), con base en la evaluación clínica semanal, la dosis se podía incrementar hasta un máximo de 300 mg diarios de venlafaxina repartidos en una dosis matutina y una nocturna.

Con excepción de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, no se permitió la ingesta de algún otro medicamento.

2. IV.- REGISTROS POLISOMNOGRÁFICOS

Los registros polisomnográficos (PSG) se llevaron a cabo en el Laboratorio de Sueño de la División de Investigaciones en Neurociencias del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

No se hicieron recomendaciones a los sujetos para que modificaran sus hábitos de sueño durante el periodo de estudio. En las noches de registro, se les pidió que asistieran con el cabello limpio. Se estableció una duración aproximada de 8 horas para las sesiones de registro, iniciándose entre las 22:00 y 23:00 hrs. La dosis nocturna del medicamento fue administrada aproximadamente 30 minutos antes de cada registro.

Para obtener los registros PSG se utilizaron electrodos de oro, adheridos a la piel cabelluda, la piel de la cara y del tórax, mediante una gasa embebida en colodión. Los electrodos para el registro de la actividad electroencefalográfica fueron colocados de acuerdo al Sistema Internacional 10-20, en la región central izquierda (C3) referida al lóbulo de la oreja o a la apófisis mastoides derecha (A2), y en la región central derecha (C4), con referencia al lóbulo de la oreja o la apófisis mastoides izquierda (A1); también se registró la actividad en la región occipital (O1/A2 ó O2/A1).

Para el registro del electrooculograma se colocó un electrodo 1 cm arriba del canto externo del ojo, y otro 1 cm. abajo del canto externo del ojo contralateral. Ambos ojos fueron referidos al mismo electrodo colocado en el lóbulo de la oreja o en la apófisis mastoides.

El registro del electromiograma se llevó a cabo mediante el registro bipolar de los músculos del mentón. También se registró la actividad electrocardiográfica mediante un electrodo en el área precordial. No se colocaron electrodos en los miembros pélvicos.

El orden de los PSG fue el siguiente:

- PSG de habituación (PSG H): Día -1
- PSG Basal (PSG B): Día 0
- PSG con la primera dosis de placebo: Día 1
- PSG con la séptima dosis de placebo: Día 7
- PSG con la primera dosis de venlafaxina (75 mg): Día 8
- PSG con 150 mg de venlafaxina: Día 42
- PSG con dosis final de venlafaxina: Día 70

Se analizaron visualmente los trazos poligráficos, en épocas de 20 segundos. La clasificación de las diferentes fases de vigilia, fase 1, 2, Delta y sueño MOR se realizó de acuerdo con los criterios de Rechtschaffen y Kales.

Se evaluaron las siguientes variables:

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

2. V.- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Para analizar los cambios en las puntuaciones de la EHAMD y en las variables polisomnográficas se empleó el análisis de Friedman (SPSS versión 10). Se estableció como significativo un valor α de 0.05. Se siguió el procedimiento de comparaciones múltiples entre condiciones (Siegel y Castellan, 1995) para determinar las que diferían significativamente.

Con respecto a la EHAMD, se compararon las puntuaciones entre las evaluaciones basal, día 7, día 35 y día 70. Dado que un sujeto abandonó el estudio prematuramente, los valores faltantes correspondientes a la evaluación en el día 70 se sustituyeron con el valor promedio de los resultados obtenidos por los otros cinco sujetos.

En relación con las variables polisomnográficas, se incluyeron en el análisis de Friedman los datos correspondientes a cinco condiciones: evaluación basal, con placebo, con venlafaxina 75 mg, con venlafaxina 150 mg y con venlafaxina dosis final. Los datos obtenidos en las dos noches de PSG con placebo se promediaron para conformar una sola condición. Los valores faltantes (PSG con la dosis final) del sujeto que abandonó el estudio se sustituyeron con el valor promedio de los resultados obtenidos por los otros cinco sujetos.

La relación entre los cambios en el sueño MOR (valores en condiciones basales menos los valores obtenidos con 150 mg o dosis final de venlafaxina) y las puntuaciones en la EHAMD se evaluó mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

3.- RESULTADOS

3. I.- CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES

Se estudiaron 6 sujetos de los cuales 5 concluyeron todas las evaluaciones y solamente uno abandonó el estudio en la sexta semana por motivos personales. La información demográfica aparece en la tabla 8.

Tabla 8. Información demográfica

Sujeto	Iniciales	Edad (años)	Sexo	Estado Civil	Ocupación	Escolaridad
1	LRCL	31	Hombre	Soltero	Estudiante	Licenciatura
2	RGO	36	Mujer	Divorciada	Desempleada	Bachillerato
3	RTN	33	Mujer	Soltera	Desempleada	Bachillerato
4	VCG*	26	Mujer	Soltera	Puericultora	Bachillerato
5	JRCL	32	Hombre	Casado	Cerrajero	Bachillerato
6	CMC	36	Mujer	Casada	Hogar	Bachillerato

* Sujeto que abandonó el estudio

3. II.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

Los seis sujetos cumplieron con los criterios diagnósticos para Trastorno Depresivo Mayor (DSM III-R). Las características del trastorno en cada sujeto se presentan en la tabla 9.

Tabla 9. Características Clínicas del Trastorno Depresivo Mayor

Sujeto	Edad (años)	Edad de inicio (años)	Número de episodios	Duración del episodio índice (meses)	Tratamientos previos
LRCL	31	24	Desconocido	3	Fluoxetina, amoxapina
RGO	36	33	1	36	Ninguno
RTN	33	26	2	11	Amitriptilina
VCG	26	24	1	24	Ninguno
JRCL	32	31	1	12	Ninguno
CMC	36	35	1	12	Ninguno

3. III.- EFICACIA ANTIDEPRESIVA DE LA ADMINISTRACIÓN DE VENLAFAXINA

La administración de placebo produjo disminuciones del 4.3% al 15.3 % en la sintomatología depresiva, respecto de las calificaciones basales en la Escala de Hamilton para Depresión (Figura 2). Un sujeto presentó una mejoría del 33.3% y otro un empeoramiento del 15%. No obstante, la disminución en la sintomatología depresiva no representó una diferencia significativa del estado basal (Tabla 10).

Tabla 10. Cambios en las puntuaciones en la Escala de Hamilton para Depresión

	Día 0	Día 7	Día 14	Día 35	Día 70
Media	27.6	24.3	20.5	12.0*	3.8*
(DE)	(6.2)	(4.6)	(4.4)	(5.9)	(2.5)

* $\chi^2 = 20.8$, gl 4, $p < 0.0001$, en comparación con valores en día 0

En contraste con el placebo, la administración de 75 mg de venlafaxina produjo mayor disminución en la sintomatología depresiva, que fue evidente al final de la primera semana del tratamiento con el fármaco aunque no difirió significativamente de los valores basales. El cambio fue más notable al final de la segunda semana (día 21), en la que se observaron reducciones del 23.3% al 57.8% en las puntuaciones de la EHAMD.

Al cumplirse un mes de tratamiento, se observó la disminución significativa en las puntuaciones de la EHAMD (Tabla 10). Esta mejoría fue consistente en las siguientes semanas, de tal forma que antes de incrementar la dosis del antidepresivo, 4 de los sujetos estudiados presentaron una reducción de más del 50% de los síntomas depresivos.

Al aumentar la dosis de venlafaxina a 150 mg, se observó una mayor recuperación, aunque de manera más lenta que la registrada en las primeras 3 semanas. Las calificaciones en la EHAMD fueron significativamente más bajas en la última evaluación en comparación con la evaluación basal (Tabla 10). En un solo caso se incrementó la dosis de venlafaxina a 200 mg, ya que el paciente presentó una evolución estacionaria.

3. IV.- REACCIONES SECUNDARIAS PROVOCADAS POR LA ADMINISTRACIÓN DE PLACEBO Y VENLAFAXINA

Durante el tratamiento con placebo cuatro sujetos experimentaron reacciones secundarias adversas. Las más frecuentes fueron la náusea y el mareo (Tabla 11).

En contraste, la administración de venlafaxina provocó reacciones secundarias en todos los sujetos, las cuales fueron más numerosas durante las primeras tres semanas del tratamiento (Tabla 11). Sin embargo, su presencia fue mínima al final del estudio.

Reacciones como la náusea, el mareo y la somnolencia se presentaron con mayor frecuencia en las primeras semanas, disminuyeron paulatinamente y fueron esporádicas en las últimas 4 semanas del tratamiento. Otras como la sequedad de boca, el temblor, los bostezos y la sudoración tuvieron una presentación más constante, aunque disminuyeron durante las dos últimas semanas.

En general, los eventos adversos más frecuentes a lo largo de todo el estudio fueron: náusea, mareo, somnolencia y sudoración.

Figura 2. Cambios en las puntuaciones en la Escala de Hamilton para Depresión durante el tratamiento con venlafaxina

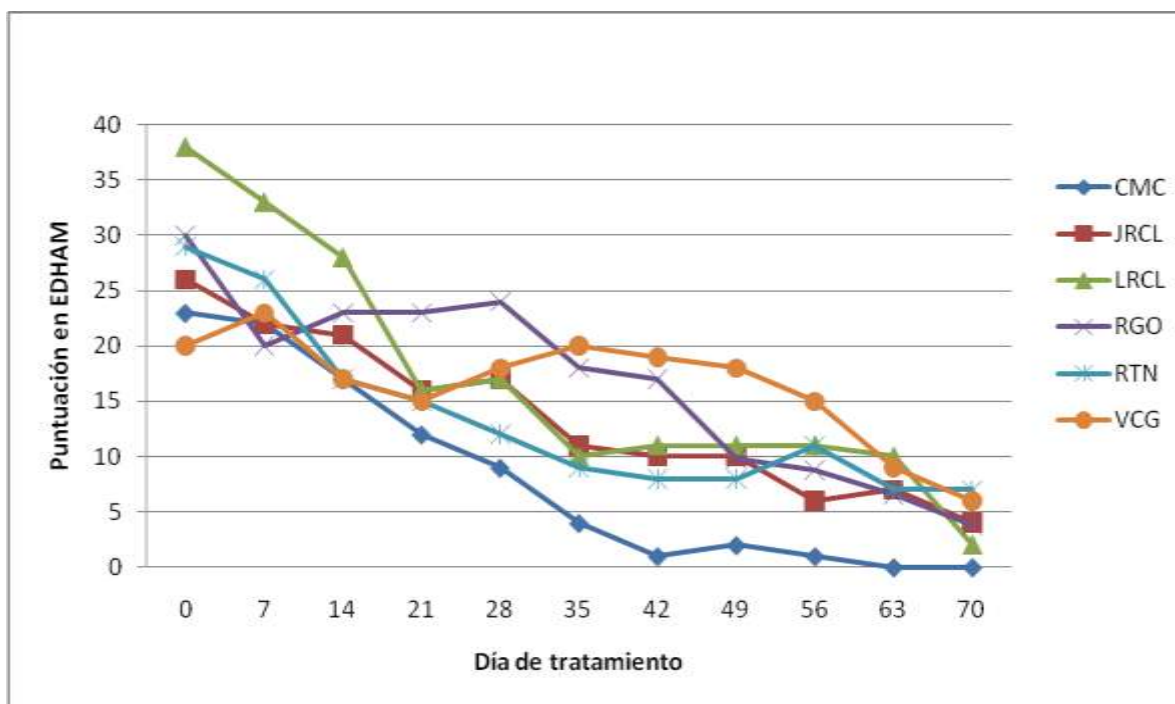


Tabla 11. Número de sujetos que presentaron reacciones adversas durante la administración de placebo y venlafaxina

Reacción	Día en tratamiento									
	Placebo					Venlafaxina				
	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70
Nausea	2	4	2	3	2	1	-	-	-	-
Mareo	2	4	-	1	-	2	-	1	-	-
Somnolencia	1	2	3	2	-	3	-	1	1	-
Cefalea	1	1	1	1	1	1	-	1	-	-
Fasciculaciones	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Dolor torácico	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Parestesias	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Inquietud psicomotora	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Boca seca	-	1	-	2	1	1	1	1	-	-
Diarrea	-	1	1	1	-	-	-	-	-	-
Temblor	-	2	1	2	2	2	2	2	-	-
Bostezos	-	1	1	2	1	2	1	2	-	-
Insomnio	-	-	1	2	-	-	-	-	-	-
Dolor abdominal	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Sudoración	-	-	1	2	2	3	3	3	2	1
Sialorrea	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Hiporexia	-	-	1	1	-	-	-	-	1	-
Anorgasmia	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
Irritación gástrica	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-
Vómito	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-
Estreñimiento	-	-	-	-	-	1	1	1	1	1
Total (21 reacciones)	4	12	11	13	8	9	5	8	4	2

3. V.- EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE VENLAFAXINA SOBRE LA ORGANIZACIÓN DE LAS DIFERENTES FASES DE VIGILIA Y SUEÑO

3. V. a.- Cambios cualitativos

Se obtuvieron 41 registros polisomnográficos de 8 horas consecutivas, correspondientes a las condiciones de habituación (n = 6), condiciones basales (n= 6), después de la administración de placebo (n = 12) y de las diferentes dosis de venlafaxina (n = 17).

El análisis visual de los registros obtenidos no mostró cambios en los patrones electroencefalográficos característicos de cada una de las fases de vigilia y sueño. A continuación se muestran épocas de trazos electroencefalográficos representativos de cada una de las fases analizadas (Figura 3).

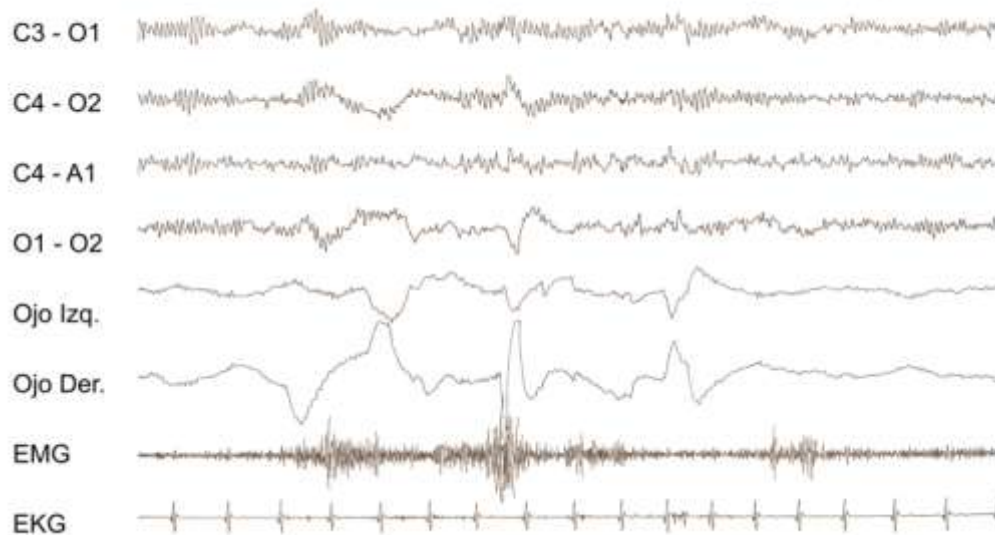


Figura 3. Trazo poligráfico correspondiente a la fase de vigilia. C3-O1, C4-O2, C4-A1 y O1-O2, derivaciones del sistema 10-20 para el registro del electroencefalograma; EMG, electromiograma; EKG, electrocardiograma.

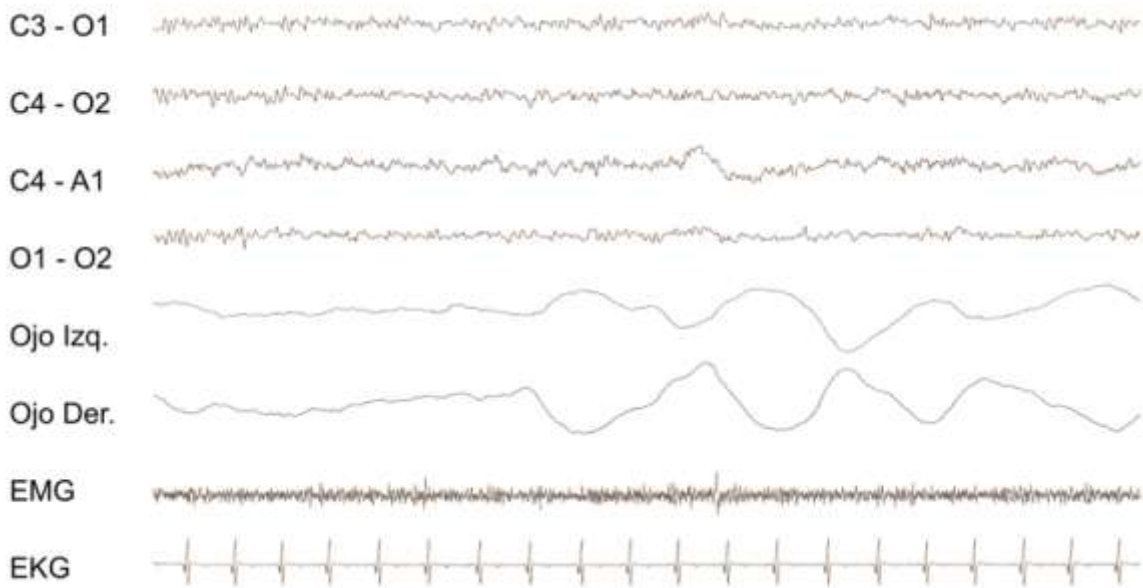


Figura 4. Época correspondiente a la fase 1 del Sueño sin Movimientos Oculares Rápidos. Para abreviaturas, véase figura 3.

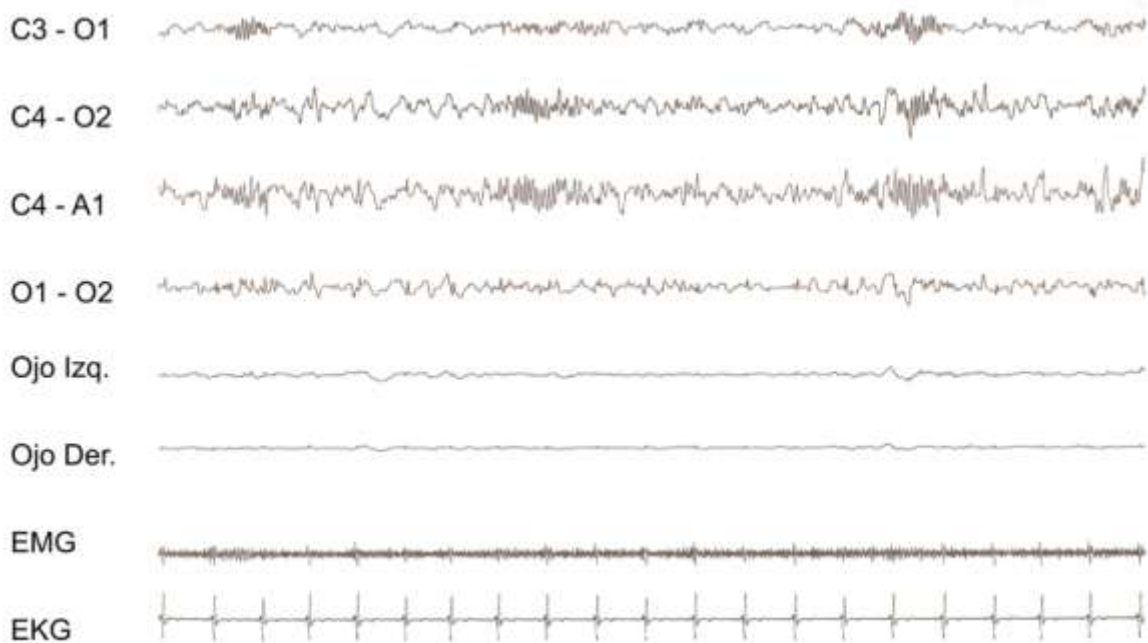


Figura 5. Época correspondiente a la fase 2 del sueño sin Movimientos Oculares Rápidos. Para abreviaturas, véase figura 3.

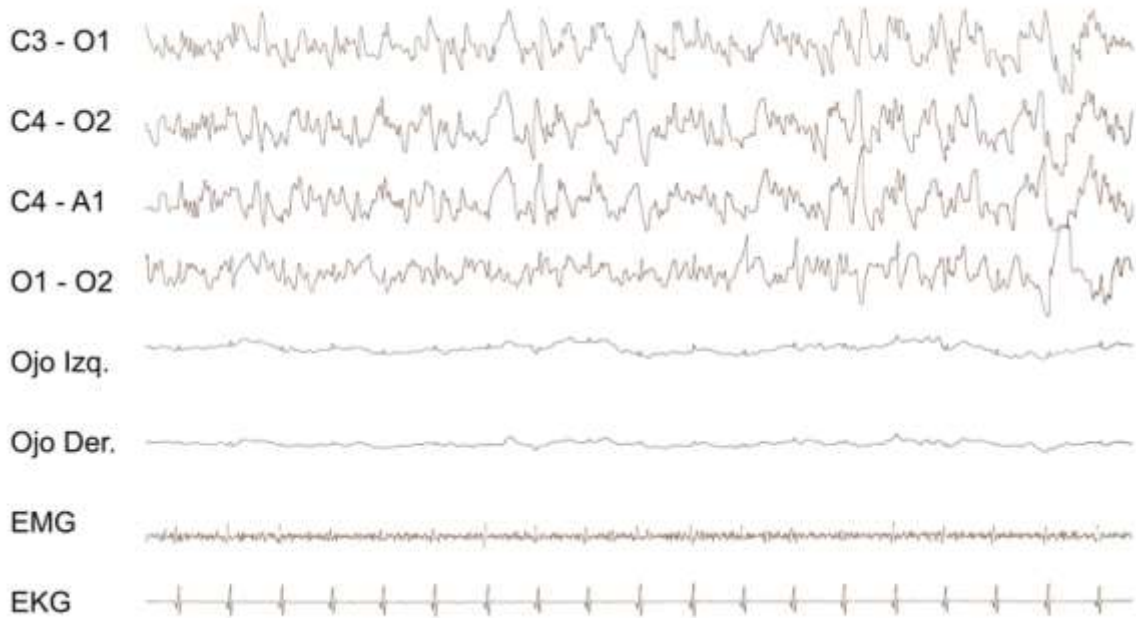


Figura 6. Época correspondiente a la fase Delta de sueño sin Movimientos Oculares Rápidos. Para abreviaturas, véase figura 3.

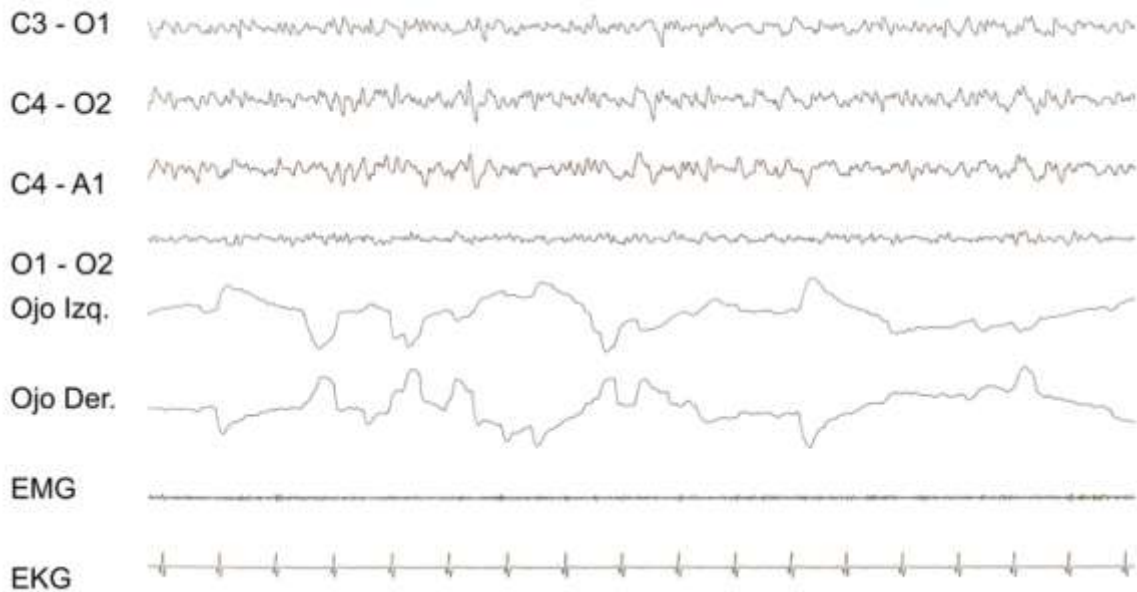


Figura 7. Época correspondiente a la fase de sueño MOR. Para abreviaturas, véase figura 3.

Resulta interesante mencionar, que durante el tratamiento con el antidepresivo uno de los sujetos presentó movimientos oculares durante la fase 2 y fase delta, que en condiciones normales no ocurren durante ambas fases (Figuras 8 y 9). Por otro lado, no se observaron cambios electroencefalográficos sugestivos de actividad paroxística.

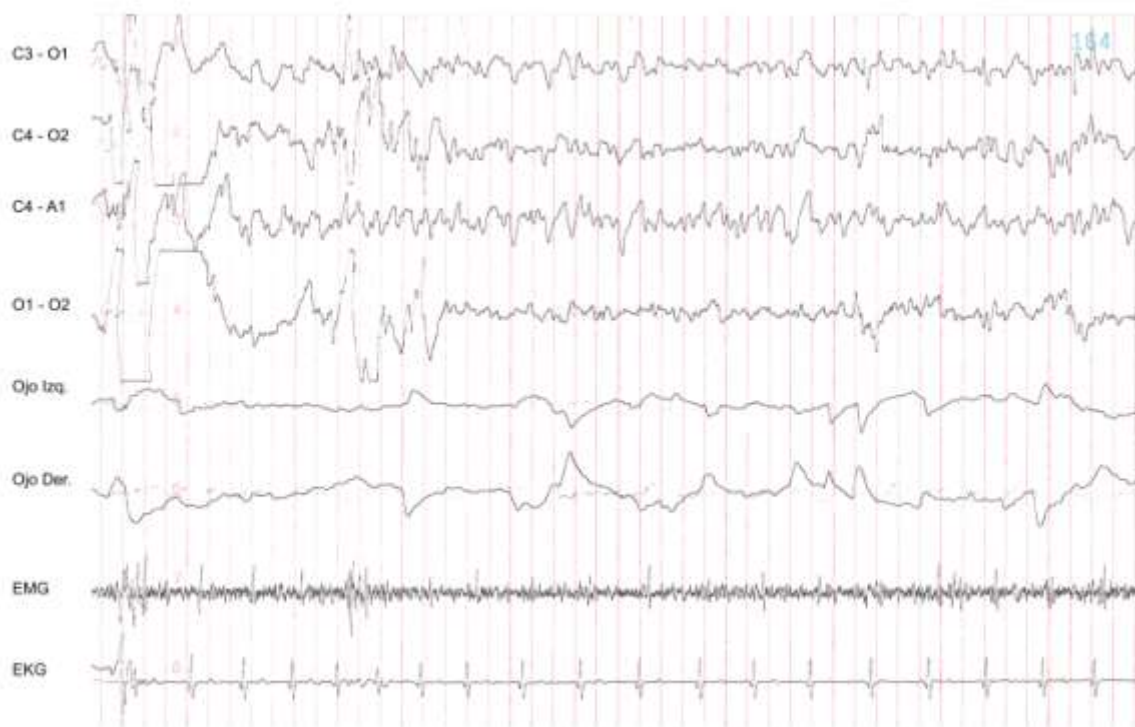


Figura 8. Época que muestra la presencia de movimientos oculares rápidos durante la fase dos del sueño No MOR. Para abreviaturas, véase figura 3.

De manera espontánea, los sujetos manifestaron que en la noche correspondiente a la primera administración de venlafaxina experimentaron dificultades para iniciar el dormir, así como un mayor número de despertares y un dormir superficial. Sin embargo, al final del estudio algunos sujetos también manifestaron que habían dormido mejor.

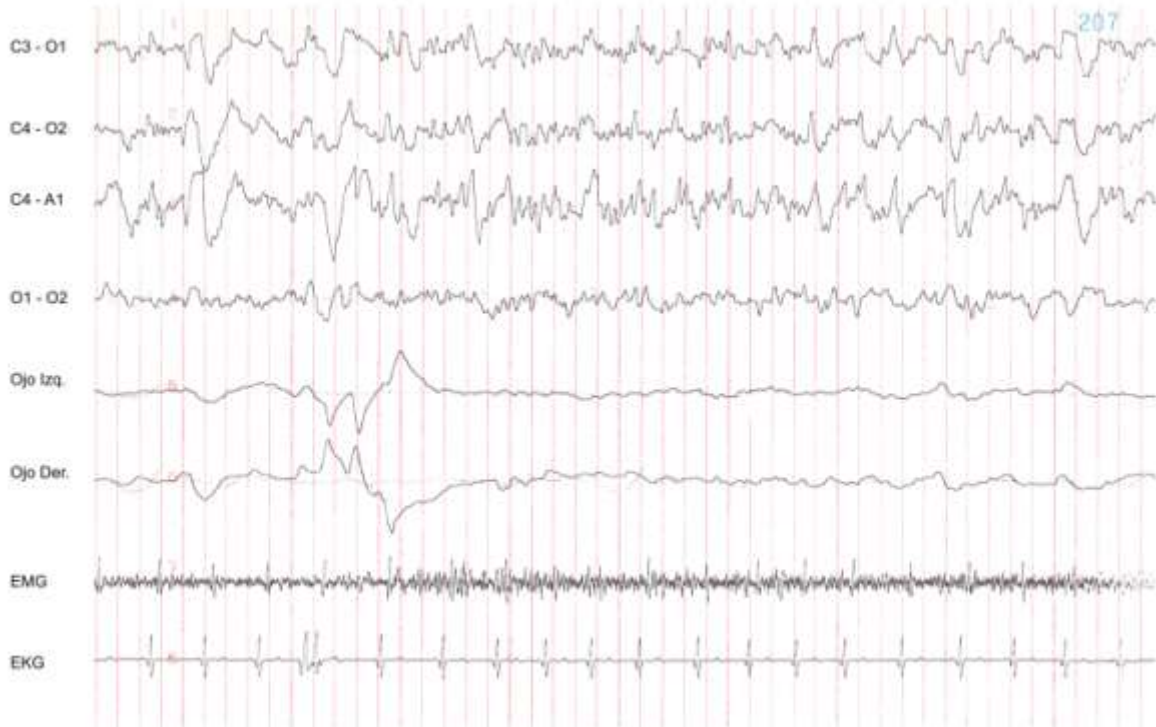


Figura 9. Época que muestra la presencia de movimientos oculares rápidos durante la fase delta de sueño No MOR. Para abreviaturas, véase figura 3.

Al analizar visualmente los hipnogramas obtenidos en las diferentes condiciones destaca: a) el aumento notable de la vigilia durante la primera noche de tratamiento con venlafaxina, b) el incremento en la latencia al sueño MOR y c) la disminución en el número de episodios y en la duración de ésta peculiar fase de sueño (Figura 10).

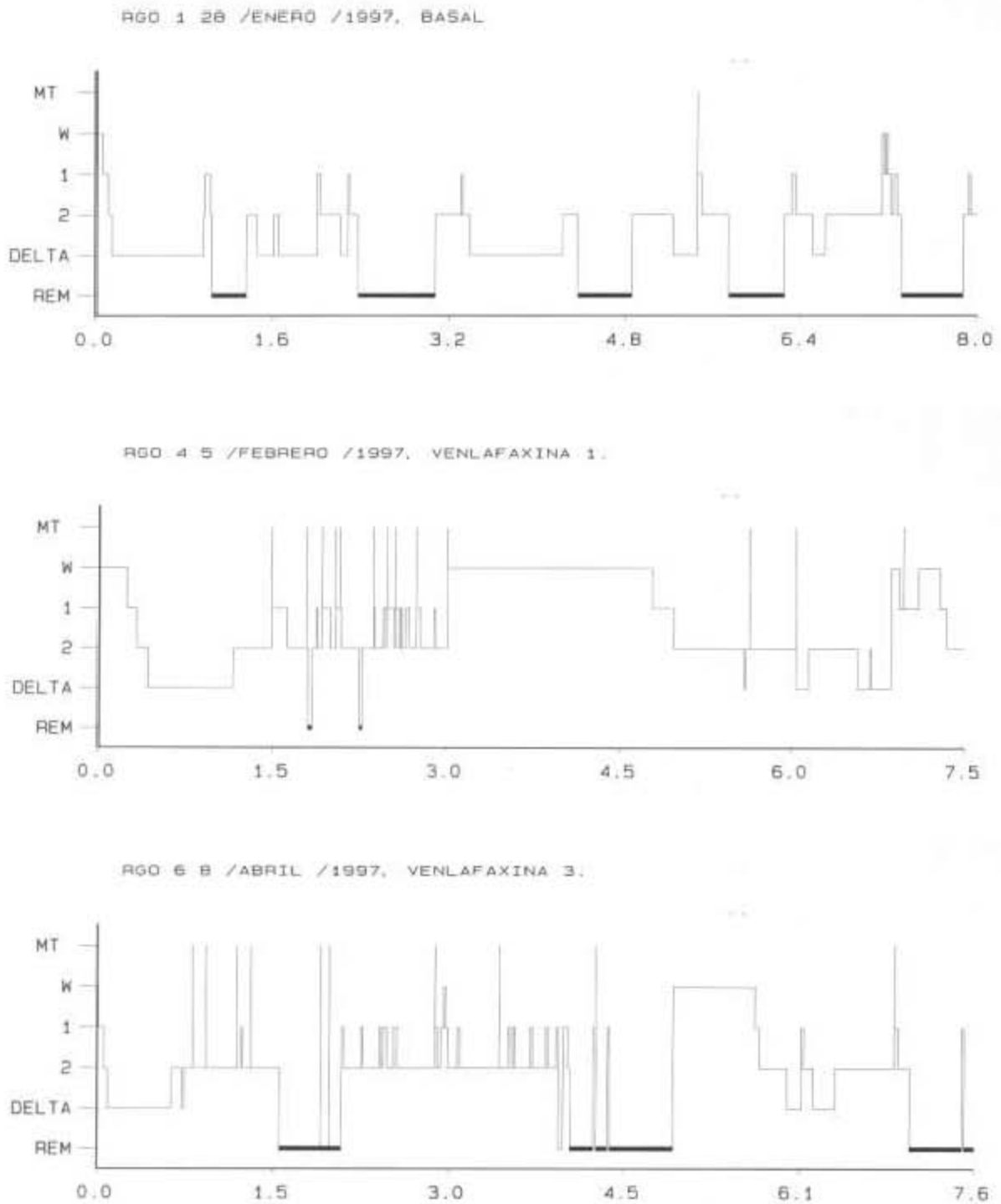


Figura 10. Hipnogramas correspondientes al dormir de un sujeto en 3 condiciones: estado basal (arriba), tras la administración de la primera dosis de venlafaxina (en medio) y al finalizar el estudio (abajo). Nótese que con el inicio del tratamiento, se incrementa la duración de la vigilia y disminuye el sueño MOR, prolongándose su latencia. No obstante, al final del tratamiento tiende a recuperarse la duración de ambas.

3. V. b.-Cambios cuantitativos

En el apéndice 1 se presentan los valores numéricos (medias y desviaciones estándar) para las variables poligráficas estudiadas bajo las diferentes condiciones.

En comparación con los valores basales, la administración de placebo no produjo cambios significativos en el tiempo total, porcentaje, número y duración promedio de las diferentes fases del sueño (Figuras 11 a 14 y 17). Tampoco se presentaron diferencias significativas en la latencia de sueño MOR y la eficiencia de sueño (Figuras 15 y 16).

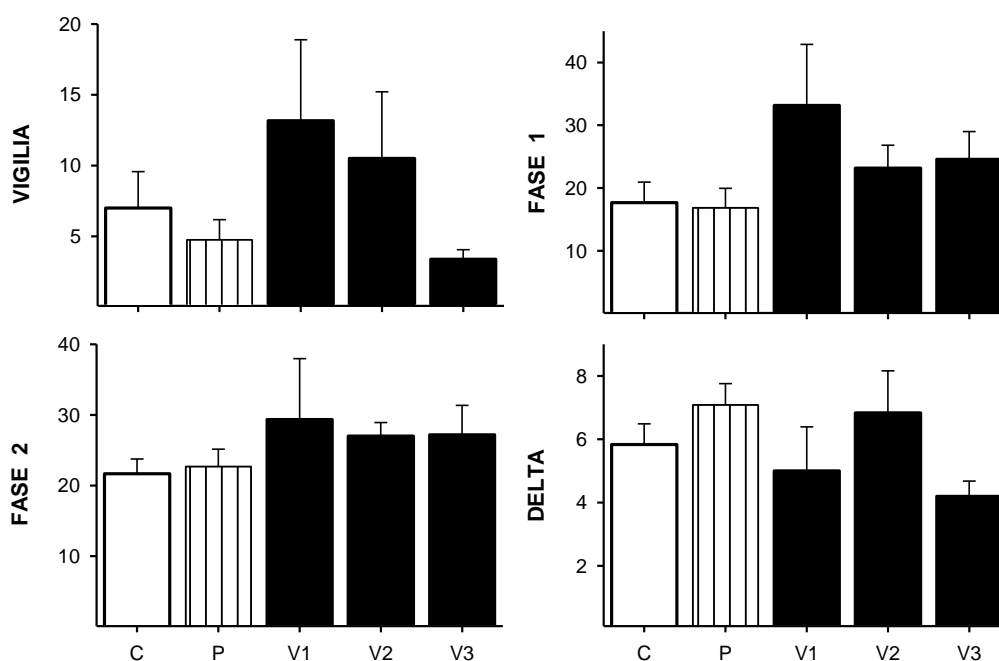


Figura 11. Efecto de la administración de placebo y de las diferentes dosis de venlafaxina sobre el número de episodios de las fases de vigilia, fases 1, 2 y Delta. Abreviaturas: C (control, barras blancas, n= 6 registros); P (placebo, barras rayadas, n=12 registros); V1 (venlafaxina 75 mg., barras negras, n=6 registros); V2 (venlafaxina 150 mg., barras negras, n=6 registros); V3 (venlafaxina 160 mg., barras negras, n=5 registros). * $p < 0.01$ C vs V1-V2-V3; + $p < 0.05$ C vs V1-V2-V3; Δ $p < 0.01$ P vs V1-V2-V3; \square $p < 0.05$ P vs V1-V2-V3.

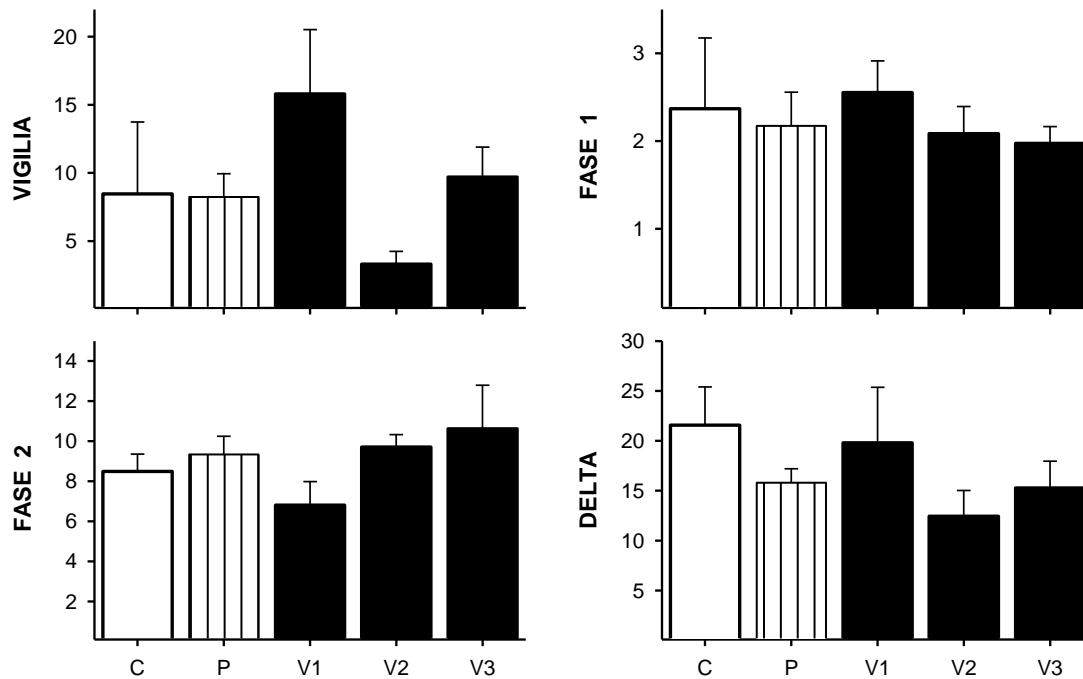


Figura 12. Efecto de la administración de placebo y de las diferentes dosis de venlafaxina sobre la duración promedio de las fases de vigilia, fase 1, 2 y Delta. Para abreviaturas véase figura 11. * $p < 0.01$ C vs V1-V2-V3; + $p < 0.05$ C vs V1-V2-V3; $\Delta p < 0.01$ P vs V1-V2-V3; $\square p < 0.05$ P vs V1-V2-V3.

La primera dosis de venlafaxina produjo un aumento significativo en el porcentaje y tiempo total de la fase de vigilia en comparación con la evaluación basal, mientras que en comparación con la administración de placebo, la diferencia no fue significativa (Figuras 13 y 14). El incremento de la vigilia se vio reflejado en una disminución significativa de la eficiencia del sueño (Figura 15).

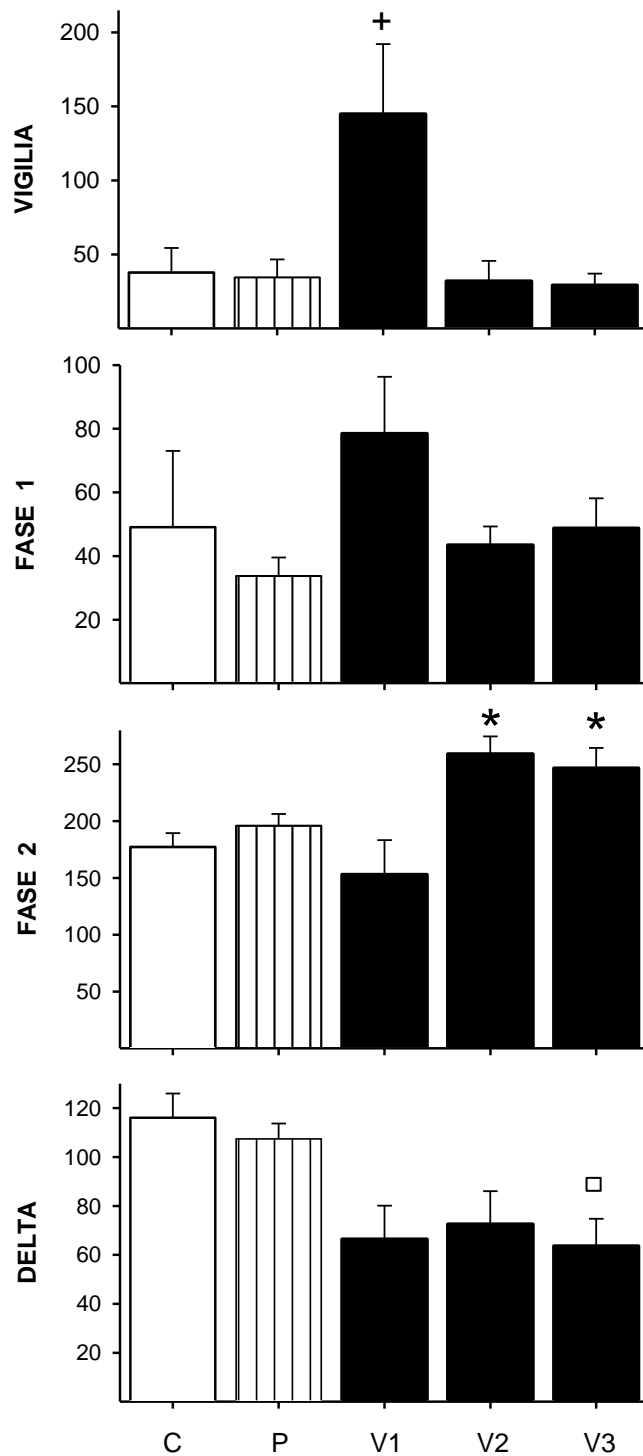


Figura 13. Cambios en el tiempo total de la vigilia y fases 1, 2 y Delta. Nótese que la primera dosis de venlafaxina produjo el incremento significativo del tiempo total de vigilia. Las dosis de 150 y 160 mg. de venlafaxina provocan un incremento en el tiempo total de la fase 2 del sueño de ondas lentas. Para abreviaturas véase figura 11. * $p < 0.01$, C vs V1-V2-V3; + $p < 0.05$, C vs V1-V2-V3; □ $p < 0.05$, P vs V1-V2-V3.

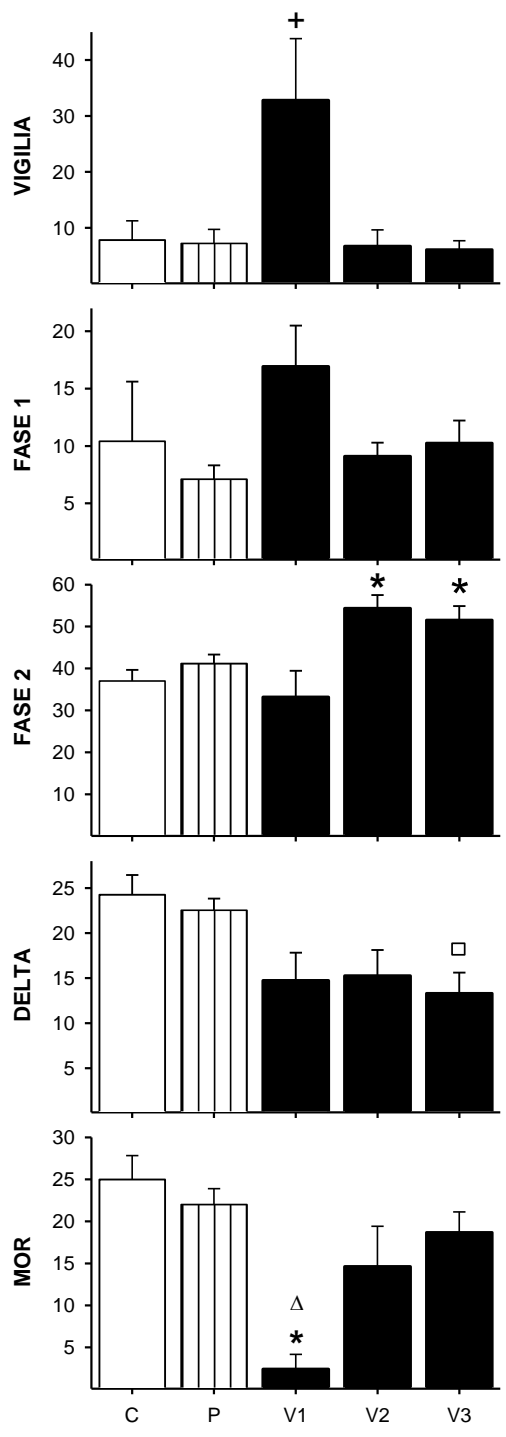


Figura 14. Efecto de la administración de diferentes dosis de venlafaxina sobre el porcentaje de las fases de vigilia, fase 1, 2 y Delta y sueño MOR en pacientes deprimidos. Nótese que la dosis de 75 mg. de venlafaxina produjo la disminución significativa del sueño MOR. Para abreviaturas véase figura 11.* $p < 0.01$, C vs V1-V2-V3; + $p < 0.05$, C vs V1-V2-V3; \square $p < 0.05$, P vs V1-V2-V3.

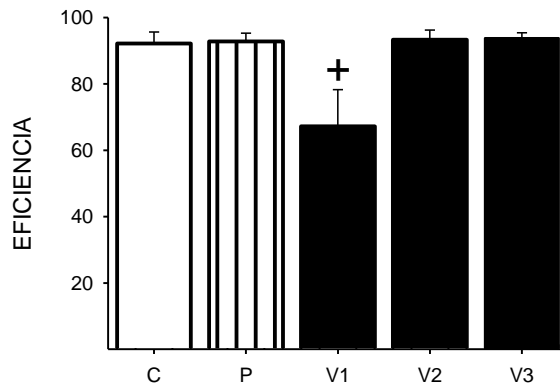


Figura 15. Cambios en la eficiencia del sueño con la administración de placebo y venlafaxina. Nótese que solamente la primera dosis de venlafaxina produjo una disminución significativa de la eficiencia del sueño; + $p < 0.05$, C vs V1-V2-V3

La primera noche con el fármaco también produjo un incremento en la latencia corregida del sueño MOR (Figura 16) y una disminución de la duración de sus episodios, tiempo total y porcentaje (Figura 14 y 17). Estas diferencias también se presentaron en la comparación con el placebo, pero además, el número de episodios de sueño MOR disminuyó significativamente (Figura 17).

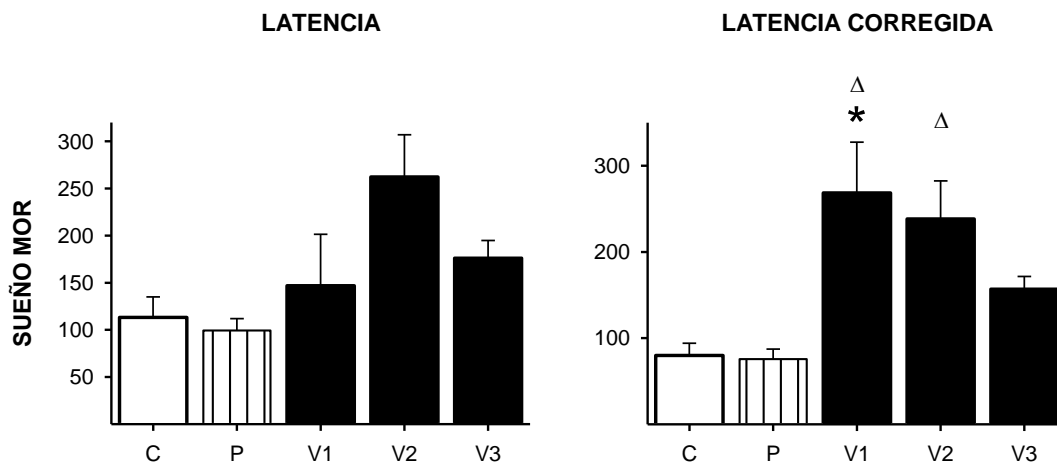


Figura 16. Cambios en la latencia y en la latencia corregida del sueño MOR provocados por la administración de diferentes dosis de venlafaxina. Nótese el incremento significativo con la primera dosis, el cual persistió con la segunda dosis pero solamente en comparación con el placebo. Para abreviaturas véase figura 11. * $p < 0.01$, C vs V1-V2-V3; $\Delta p < 0.01$, P vs V1-V2-V3

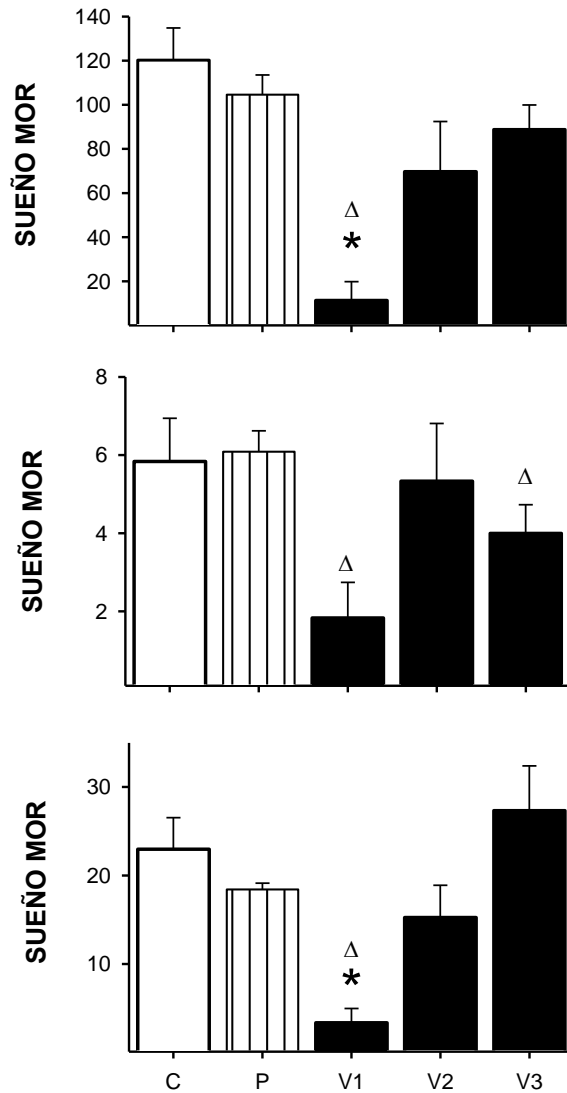


Figura 17. Efecto de la administración de diferentes dosis de venlafaxina sobre el tiempo total (arriba), número (en medio) y duración promedio (abajo) del sueño MOR. Nótese que la primera dosis produjo una disminución significativa de todas estas variables. Para abreviaturas véase figura 11.

* $p < 0.01$, C vs V1-V2-V3; $\Delta p < 0.01$, P vs V1-V2-V3.

En la segunda evaluación poligráfica, realizada tras un mes de tratamiento con una dosis mayor (venlafaxina 150 mg/día), se presentó el aumento significativo del tiempo total y el porcentaje de la fase 2, pero solo en comparación con los valores basales (Figuras 13 y

14); mientras que en la comparación con el placebo, el único cambio significativo fue la persistencia del incremento en la latencia corregida de sueño MOR (Figura 16).

En la última evaluación poligráfica –después de 9 semanas de tratamiento– persistió el aumento significativo en el tiempo total y porcentaje de la fase 2 (Figura 13 y 14); además se presentó una disminución significativa en el tiempo total y porcentaje de la fase delta en comparación con los valores obtenidos con placebo (Figuras 13 y 14). La vigilia y fase 1 no mostraron cambios significativos, mientras que el número de episodios de sueño MOR mostró una disminución significativa en comparación con el placebo (Fig. 17).

Finalmente, los cambios en la sintomatología depresiva, es decir, la disminución en las puntuaciones en la EHAMD no se relacionaron significativamente ni con los cambios en el tiempo total del sueño MOR (r de Spearman = $-.49$, $p = .32$), ni con los cambios en la latencia corregida del sueño MOR (r de Spearman = $-.40$, $p = .42$).

4.- DISCUSION

4. I.-CARACTERÍSTICAS POLIGRÁFICAS EN CONDICIONES BASALES Y CON PLACEBO

Las características del dormir que se observaron durante las evaluaciones poligráficas sin tratamiento corresponden, en su mayoría, a los cambios que se han descrito como característicos de la depresión (Díaz-Guerrero et. al., 1946; Kupfer y Foster, 1972; Kupfer, 1976; Gillin et. al., 1979; Akiskal et. al., 1982; Reynolds y Kupfer, 1987; Benca et. al., 1992).

Al comparar los resultados obtenidos en éste estudio con resultados previos (Kupfer y Foster, 1972; Kupfer, 1976; Gillin et. al., 1979; Akiskal et. al., 1982; Reynolds y Kupfer, 1987; Benca et. al., 1992), encontramos similitudes en algunas de las variables de sueño cuantificadas. En los pacientes del presente estudio se observó el aumento discreto en la latencia de sueño y en la duración total de la vigilia, con la disminución consecuente en la eficiencia del sueño. También se observó un aumento ligero en la duración de la fase 1. Sin embargo, no se observó el aumento de la fase 2 y la disminución de la fase delta que con frecuencia se ha encontrado en otros estudios con sujetos deprimidos (Benca et. al., 1992). Por el contrario, presentaron una duración discretamente menor de la fase 2 y mayor de la fase delta, aunque ambas dentro de parámetros normales.

Con respecto a estos últimos resultados, Knowles y Mc Lean (1990) han señalado que las diferencias poligráficas entre sujetos normales y deprimidos se ven influenciadas por la edad, de tal manera que a mayor edad de la muestra, mayores serán las diferencias en el perfil poligráfico de ambos grupos. Pero además, Gillin et al. (1979), han señalado

que la latencia de sueño, la duración de la vigilia y la eficiencia del sueño contribuyen más a diferenciar a los sujetos deprimidos de los controles, mientras que las diferencias en el sueño de ondas lentas son menores. También se ha considerado que las características polisomnográficas pudieran estar influenciadas por características clínicas de la depresión como son su gravedad, el número de episodios previos, la duración desde el primer episodio así como la del episodio en estudio (Buysse et al 1990). Se ha descrito que los pacientes deprimidos hospitalizados y/o con riesgo suicida (Buysse et al., 1990; Dahl et al., 1990) o en los primeros 4 meses de un episodio presentan cambios más acentuados en el EEG del sueño (Amanda et al, 1996).

De esta manera las diferencias observadas en esta muestra podrían explicarse, al menos en parte, por su edad, al tratarse de sujetos más jóvenes (media 32.3 años) que los de otros estudios, y también posiblemente porque eran pacientes ambulatorios, con una duración “corta” del trastorno (media 3.3 años) y en su primer o segundo episodio depresivo.

Con respecto al sueño MOR, se observó una duración dentro de los límites normales altos y una latencia relativamente reducida. Considerando como definición categórica de la latencia de sueño MOR reducida una duración menor o igual a 65 minutos, dos pacientes cumplieron con esta característica en la evaluación basal y 4 durante el periodo de tratamiento con placebo. Ansseau et al. (1985), estudiaron la variabilidad en la latencia de sueño MOR de una noche a otra, encontrando que se incrementaba en función de la edad así como en el sexo masculino. También, identificaron, que al seleccionar la latencia de sueño MOR más corta de 4 noches consecutivas se obtenía la sensibilidad diagnóstica más alta (74-81%), lo cual es particularmente importante cuando se emplea la latencia de sueño MOR como correlato biológico de la depresión. Teniendo en cuenta que puede verse

influenciada por la edad, Kupfer et al (1982) propusieron “la regla del 90” que establece que si la suma de la edad del paciente y su latencia de sueño MOR es igual o menor de 90, dicho paciente tiene una latencia disminuida. Aplicando esta regla, 3 de los sujetos del estudio mostraron una latencia disminuida.

La latencia no solo cambia de una noche a otra, la medición también puede variar de un estudio a otro como lo han subrayado Benca et al. (1992), lo cual influye definitivamente en la interpretación de los resultados. En el presente estudio, se puede apreciar un ejemplo de ello, ya que el fármaco produjo cambios significativos cuando se midió la latencia de sueño MOR (en minutos) a partir del inicio de la primera fase 2, más no cuando se midió desde el inicio del registro.

Aunque han pasado poco más de 30 años desde la identificación de la reducción de latencia de sueño MOR como una característica relativamente uniforme de la depresión, también es cierto, como lo señalan Le Bon et al., (1998) sabemos realmente poco acerca de su significado.

4. II.-CAMBIOS POLIGRÁFICOS DURANTE EL TRATAMIENTO CON VENLAFAXINA

Como era de esperar, la primera dosis de venlafaxina (75 mg) produjo cambios significativos en la arquitectura del sueño consistentes en el aumento en la duración de la vigilia y del sueño superficial (fase 1), así como la disminución en la eficiencia de sueño.

Salin-Pascual et al. (1997) también observaron este efecto con la administración nocturna de venlafaxina durante 4 noches consecutivas en voluntarios sanos. En contraste, Luthringer et al. (1996) no encontraron estos cambios en el dormir de pacientes deprimidos

hospitalizados, debido en parte a que la primera evaluación polisomnográfica se realizó una semana después de haber iniciado el tratamiento, y por otra, al horario de administración del fármaco.

Pocos estudios han evaluado los efectos inmediatos de los fármacos antidepresivos en pacientes deprimidos (ver tabla 1-5). La clomipramina, imipramina y la fluvoxamina también producen un aumento de la duración de la vigilia en la primera o segunda noche de tratamiento (Riemann et al., 1990; Ware et al., 1989; Kupfer et al., 1991). De acuerdo con Wilson y Argyropoulos (2005), en general el tratamiento agudo con antidepresivos inhibidores de la recaptura de serotonina produce un aumento en la duración de la vigilia y de la fase 1, así como del número de despertares.

Al igual que estos fármacos, la venlafaxina –al menos con la dosis de 75 mg– incrementa de manera predominante la disponibilidad de serotonina en la hendidura sináptica. Con base en esto, es probable que los cambios que se registraron en la continuidad del dormir puedan deberse al aumento de serotonina. Es importante mencionar que en animales experimentales las neuronas serotoninérgicas del núcleo del *rafe* dorsal disminuyen su frecuencia de disparo durante el sueño lento y durante el sueño MOR en comparación con la vigilia. Asimismo se ha demostrado que los niveles de serotonina en el NRD disminuyen durante el sueño de ondas lentas y el sueño MOR (Trulson y Jacobs, 1979; Cespuglio et. al., 1981; Cespuglio et. al., 1983). Algunos autores consideran que la serotonina promueve la vigilia a través de su acción agonista sobre los receptores 5HT₂ postsinápticos, ya que los antidepresivos (por ejemplo, la amitriptilina, trimipramina, mianserina, mirtazapina y nefazodona) que, por el contrario, bloquean estos receptores, mejoran los índices de continuidad del dormir, mientras que la clorofenilpiperazina -un agonista de los receptores 5HT₂- fragmenta el dormir (Lawlor et al., 1991). Pero, también

podrían estar involucrados los autoreceptores 5HT1A, ya que se ha observado que algunos fármacos agonistas (por ejemplo, ipsapirona) producen aumento de la duración de la vigilia tanto en controles sanos como en pacientes deprimidos (Gillin et al., 1996).

La disminución del sueño MOR que se registró con la venlafaxina también se debe probablemente al aumento en la disponibilidad de serotonina. Como prueba de esto, se ha encontrado que la depleción rápida de triptófano es capaz de revertir la reducción del sueño MOR inducida por antidepresivos (Moore et al., 1998). Cabe señalar que aunque este es el cambio que más consistentemente se ha observado con los antidepresivos, no existe una relación significativa entre la potencia para inhibir la recaptura de serotonina y la reducción del sueño MOR (Vogel et al., 1998), lo cual permite suponer la existencia de otros factores además de la mayor disponibilidad de serotonina.

Diversos estudios sugieren que la reducción del sueño MOR es un efecto mediado por la activación de los receptores inhibitorios 5HT1A de la región mesopontina (Luebke et al., 1992; Leonard y Llinas, 1994; Sanford et al., 1994). La administración sistémica de fármacos agonistas (eltoprazina e ipsapirona) de estos receptores reduce el sueño MOR (Quattrochi et al., 1993; Gillin et al., 1996), mientras que los antagonistas pueden favorecer su manifestación (Bjørkum et al., 2003). En forma reciente, Monti y Jantos (2005), identificaron, primero, que la infusión directa de fluoxetina en el núcleo tegmental laterodorsal o en la formación reticular medial del puente disminuyó el sueño MOR, y segundo, que la administración previa de un antagonista selectivo del receptor 5HT1A bloqueó la aparición de los efectos en el sueño MOR. Además, la inactivación de la expresión genética de los receptores 5HT1A bloquea el efecto reductor del sueño MOR que produce el citalopram (Monaca et al., 2003).

En virtud de que los fármacos agonistas de los receptores 5HT_{1A} incrementan el sueño MOR cuando se aplican en el NRD (Portas et al, 1996), mientras que su administración sistémica (Gillin et al., 1996) y la infusión directa en el PPT y LDT lo disminuyen (Luebke et al., 1992; Leonard y Llinas, 1994; Sanford et al., 1994), se ha propuesto que existan diferencias en estos receptores, siendo autoreceptores los ubicados en el NRD y receptores postsinápticos los localizados en las neuronas mesopontinas (Tissier et al., 1993). También se ha planteado la posible participación de otros receptores (*i.e.* receptores 5HT₇) en la reducción del sueño MOR observada con los antidepresivos.

En contraste con los efectos inmediatos que se presentaron con la primera dosis de venlafaxina, su administración por más de un mes no produjo pocos cambios significativos, lo cual coincide con las observaciones de Luthringer et al. (1996).

Aunque con el uso crónico de antidepresivos se presenta una atenuación de los cambios en el sueño MOR registrados en los primeros días, los estudios disponibles han obtenido información mixta sobre la magnitud del efecto. Por un lado, Landolt et al. (2001) observaron que en 6 de 11 pacientes deprimidos, la fenelzina suprimió por completo la presentación del sueño MOR durante 5 semanas. Así mismo, se ha descrito que durante el tratamiento con fluoxetina e imipramina por más de seis meses, se mantiene la disminución significativa en la duración del sueño MOR y el aumento de su latencia (Kupfer et al., 1994). En contraste, Jindal et al. (2003) no encontraron diferencias significativas de los valores basales del sueño MOR cuando evaluaron los cambios poligráficos presentes después de doce semanas de tratamiento con sertralina; y previamente Ross et al., (1991) describieron en gatos el desarrollo de tolerancia al efecto reductor del sueño MOR producido por desipramina y sertralina.

Es posible que la recuperación del sueño MOR esté relacionada con la desensibilización de los receptores 5HT1A que ocurre con el tratamiento a largo plazo. Este fenómeno se ha observado en las neuronas del NRD, donde la aplicación aguda de antidepresivos ISRS e IMAO reduce su actividad como resultado del incremento de serotonina y la estimulación de los autoreceptores 5HT1A somatodendríticos (Bel et al., 1993; Chaput et al., 1988). Sin embargo, conforme el tratamiento continúa se produce una recuperación completa de la actividad del NRD (Blier et al., 1985; Blier et al., 1987). Es posible, entonces que este fenómeno de desensibilización de los receptores 5HT1A también se presente en las estructuras pontinas que promueven el sueño MOR.

Sin embargo, la ocurrencia de desensibilización en ambos sitios tendría, nuevamente, efectos opuestos. En el NRD se favorecería la influencia inhibitoria sobre las neuronas promotoras del sueño MOR, mientras que en estas últimas se permitiría una mayor expresión de dicha etapa del dormir. Una explicación alterna es que los cambios a largo plazo que se observan en el sueño MOR sean el resultado de un equilibrio final entre las influencias inhibitorias y las facilitadoras a partir de los cambios adaptativos en la expresión funcional de los receptores 5HT1A.

El desarrollo de desensibilización es particularmente interesante porque se le ha relacionado con la respuesta antidepresiva. De acuerdo con Artigas et al. (1996), el aumento inicial de la serotonina producido por los antidepresivos es mucho mayor en la región del rafe que en las áreas de proyección (por ejemplo, corteza frontal), lo cual da como resultado la inhibición de la actividad de las neuronas del NRD y esto a su vez, impide el aumento de serotonina en la corteza frontal (Bel et al., 1992; Invernizzi et al., 1992). Este último efecto ocurrirá, entonces, hasta que los receptores 5HT1A se desensibilicen y el NRD recupere su actividad, lo cual coincide, de manera interesante, con

la aparición de la respuesta clínica (Artigas 1993). Así, de acuerdo con esta hipótesis, la estimulación de los receptores 5HT1A es la responsable de la latencia de respuesta antidepressiva. Si la “normalización” del sueño MOR es un correlato de la desensibilización y por tanto de la respuesta clínica es un área que merece estudio.

En el presente estudio también se observó una disminución significativa de la fase delta al final del estudio. A partir de estudios en voluntarios sanos en los que la privación selectiva de sueño MOR condujo a una disminución gradual del sueño de ondas lentas, Beersma et al. (1992), sugirieron que la reducción de esta fase podía ser la responsable de la mejoría clínica en sujetos deprimidos. Si bien, la reducción del sueño delta es un cambio que se ha encontrado con otros antidepressivos (amitriptilina, imipramina, brofaromina, fluoxetina, tranilcipromina y nefazodona), es mucho menos consistente que los cambios registrados en el sueño MOR y no se ha encontrado que esté relacionado con la mejoría clínica. En el presente estudio en particular, es importante tener en cuenta que los sujetos mostraron valores basales ligeramente elevados para la fase Delta.

Durante el tratamiento con venlafaxina, uno de los pacientes presentó movimientos oculares rápidos durante la fase delta. En condiciones normales es infrecuente que se presenten durante esta fase de sueño, sin embargo varios estudios han encontrado que el tratamiento antidepressivo con fluoxetina puede inducir movimientos oculares durante la fase 2 y delta del sueño lento (Keck et al. 1990; Schenck et al. 1992).

En este sentido, se ha descrito que en algunos pacientes el tratamiento con fluoxetina induce la aparición del Trastorno de Conducta del Sueño MOR, que se caracteriza por la aparición de tono muscular durante el sueño MOR. Recientemente, Winkelman y James (2003) también reportaron que sujetos bajo tratamiento con otros antidepressivos con actividad serotoninérgica (fluoxetina, paroxetina, citalopram, sertralina)

presentaron un aumento en la actividad electromiográfica durante el sueño MOR en comparación con los sujetos que no tomaban estos fármacos. Aunque parece claro que es, nuevamente el aumento de serotonina el responsable del aumento de la actividad motora, no se conoce el mecanismo por el cual se altera el control motor durante el sueño MOR ni la posible interacción con otros sistemas de neurotransmisión.

4. III.-EFICACIA ANTIDEPRESIVA Y TOLERABILIDAD

Los sujetos experimentaron mejoría durante el tratamiento con venlafaxina, incluyendo al paciente que abandonó el estudio, quien en el momento de su salida registraba una disminución de casi el 50% en sus síntomas depresivos.

La elevada proporción de sujetos (83%) que mejoraron e incluso alcanzaron la remisión (puntuación menor de 7 en la Escala de Hamilton para Depresión), es congruente, por una parte, con la información proveniente de estudios recientes, que muestran que la venlafaxina produce tasas de remisión clínica significativamente más elevadas que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (Thase M et al., 2001) y por otra, con las tasas de remisión de hasta el 81% que se han obtenido con la duloxetina, antidepresivo que inhibe selectivamente la recaptura de serotonina y noradrenalina (Raskin et al., 2003). A este respecto, debe tenerse en cuenta que todos los sujetos recibieron una dosis de 150mg de venlafaxina, que representa no sólo el doble de la dosis mínima recomendada sino además la dosis en la que el fármaco posee actividad serotoninérgica y noradrenérgica (Muth et al. 1986; Harvey et al., 2000), lo cual incrementa la probabilidad de obtener una mejoría más completa (Wong et al., 2002).

Aunque todos los sujetos presentaron efectos secundarios durante el tratamiento con venlafaxina, en general el fármaco fue bien tolerado. El perfil de efectos secundarios que se registró coincide con el que se ha descrito en los estudios de eficacia y tolerabilidad, los cuales señalan que la náusea, mareo, somnolencia, boca seca, insomnio y sudoración, son las molestias más frecuentes (Sinclair et al., 1998). Los efectos secundarios en general se presentan con mayor intensidad al inicio del tratamiento y después disminuyen, hasta desaparecer completamente en la mayoría de los casos.

Algunos de los efectos secundarios provocados por la venlafaxina de liberación standard o inmediata pueden relacionarse con la rapidez con que alcanza sus concentraciones plasmáticas pico (2 - 2.8 horas) (Troy et al., 1997). Actualmente se dispone de una presentación de liberación prolongada cuya absorción más lenta (concentraciones plasmáticas pico de 6.3 horas) produce una incidencia ligeramente menor de efectos secundarios (Troy et al., 1997).

5.- REFERENCIAS

- Akindele MO, Evans JI, Oswald I. Mono-amine oxidase inhibitors, sleep and mood. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1970;29:47-56.
- Akiskal HS, Lemmi H, Yerevian B, King D, Belluomini J. The utility of the REM latency test in psychiatric diagnosis: a study of 81 depressed outpatients. *Psychiatry Res* 1982;7:101-110.
- Amanda M, Reynolds CF, Buysse DJ, Houck PR, Hoch CC, Monk TH, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep profiles during depression. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:148-156.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Third Edition, Revised. APA, Washington DC, 1987.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, ed. 4. APA, Washington DC, 1994.
- Amsterdam JD, Maislin G, Skolnick B, Berwisch N, Winokur A. Multiple hormonal responses to clonidine in depressed patients and volunteers. *Biol Psychiatry* 1989;26:265-278.
- Anisman H, Irwin J, Sklar LS. Deficits of escape performance following catecholamine depletion: implications for behavioral deficits induced by uncontrollable stress. *Psychopharmacology (Berl)* 1979;64:163-170.
- Anseau M, Kupfer DJ, Reynolds CF. Internight variability of REM latency in major depression: Implications for the use of REM latency as a biological correlate. *Biol Psychiatry* 1985;20:489-505.
- Armitage R, Yonkers K, Cole D, Rush AJ. A multicenter, double blind comparison of the effects of nefazodone and fluoxetine on sleep architecture and quality of sleep in depressed outpatients. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:161-168.
- Armitage R, Rush AJ, Trivedi M, Cain J, Roffwarg HP. The effects of nefazodone on sleep architecture in depression. *Neuropsychopharmacology* 1994;10:123-127.
- Artigas F. 5-HT and antidepressants: new views from microdialysis studies. *Trends Pharmacol Sci* 1993;14:262.
- Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science* 1953;118:273-274.
- Aslan S, Isik E, Cosar B. The effects of mirtazapine on sleep: a placebo controlled, double-blind study in young healthy volunteers. *Sleep* 2002;5:677-679.
- Aston-Jones G, Bloom FE. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci* 1981;1:876-886.
- Baghdoyan HA, Rodrigo-Angulo ML, McCarley RW, Hobson JA. Site-specific enhancement and suppression of desynchronized sleep signs following cholinergic stimulation of three brainstem regions. *Brain Res* 1984; 306: 39-52.
- Baldessarini RJ. Current status of antidepressants: clinical pharmacology and therapy. *J Clin Psychiatry* 1989;50:117-126.
- Baldessarini RJ. *Drugs and the treatment of psychiatric disorders*. En: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. Eight edition, 1992, McGraw Hill Book Co. Singapore.
- Banki CM, Molnar G, Fekete I. Correlation of individual symptoms and other clinical variables with cerebrospinal fluid amines metabolites and tryptophan in depression. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1981;229:345-353.
- Basso AM, Gallagher KB, Bratcher NA, Brioni JD, Moreland RB, Hsieh GC, Drescher K, Fox GB, Drecker MW, Rueter LE. Antidepressant-like effect of D2/D3 receptor-, but not D4 receptor -activation in the rat forced swim test. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1257-1268.
- Beersma DGM, van den Hoodfakker RH. Can non-REM sleep be depressogenic? *J Affective Dis* 1992;24:101-108.

- Bel N, Artigas F. Fluvoxamine preferentially increases extracellular 5-hydroxytryptamine in the raphe nuclei: an in vivo microdialysis study. *Eur J Pharmacol* 1992;229:101-103.
- Bel N, Artigas F. Chronic treatment with fluvoxamine increases extracellular serotonin in frontal cortex but not in raphe nuclei. *Synapse* 1993;15:243-245.
- Belmaker RH, Wald D. Haloperidol in normals. *Br J Psychiatry* 1977;131:222-223.
- Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:651-668.
- Benkert O, Gründer G, Wetzel H, Hackett D. A randomized, double-blind comparison of a rapidly escalating dose of venlafaxine and imipramine in patients with major depression and melancholia. *J Psychiatr Res* 1996;30:441-451.
- Berger H. Über das Electroenkephalogram des Menschen. Zweite Mitteilung. *J Psych Neurol* 1930;40:160-179.
- Berger PA, Faull KF, Kilkowski J, Anderson PJ, Kraemer H, Davis KL, Barchas JD. *Am J Psychiatry* 1980;137:174-180.
- Bjørkum AA, Strecker RE, Portas CM, Porkka-Heiskanen T, Thakkar M, McCarley RW. Perfusion of a 5-HT_{1A} antagonist in the cat DRN increases wakefulness and extracellular 5-HT level in DRN. *Sleep Res Online* 2003;5:149-154.
- Blazer II D. Mood disorders: Epidemiology. En: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*/VI. H Kaplan, B Sadock, editors, 6th ed. Williams & Wilkins, Baltimore MD, 1995.
- Blier P, De Montigny C. Serotonergic but not adrenergic neurons in rat central nervous system adapt to long-term treatment with monoamine oxidase inhibitors. *Neuroscience* 1985;16:949-955.
- Blier P, De Montigny C, Chaput Y. Modifications of the serotonin system by antidepressant treatments: implications for the therapeutic response in major depression *J Clin Psychopharmacol* 1987;7 (suppl. 6):24S-35S.
- Bonnet C, Léger L, Baubet V, Debilly G, Cespuglio R. Influence of 1 h immobilization stress on sleep stages and corticotrophin-like intermediate lobe peptide (CLIP or ACTH₁₈₋₃₉, Ph-ACTH₁₈₋₃₉) brain contents in the rat. *Brain Res* 1997;751:54-63.
- Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982;1 (3):195-204.
- Borbély AA, Wirz-Justice A. Sleep, sleep deprivation and depression: a hypothesis derived from a model of sleep regulation: *Hum Neurobiol* 1982;1:205-210.
- Bourgin P, Huitrón-Reséndiz S, Spier AD, Fabre V, Morte B, Criado JR, Sutcliffe JG, Henriksen SJ, de Lecea L. Hypocretin-1 modulates rapid eye movement sleep through activation of locus coeruleus neurons. *J Neurosci* 2000;20:7760-7765.
- Brown AS, Gerson S. Dopamine and depression. *J Neural Transm* 1993;91:75-109.
- Burnett FE, Dinan TG. The clinical efficacy of venlafaxine in the treatment of depression. *Rev Contemp Pharmacother* 1998;9:303-320.
- Butcher LL, Engel J. Behavioral and biochemical effects of L-dopa after peripheral decarboxylase inhibition. *Brain Res* 1969;15:233-242.
- Buyse DJ, Kupfer DJ. Diagnostic and research applications of electroencephalographic sleep studies in depression: Conceptual and methodological issues. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:405-414.
- Calvo JM, Badillo S, Morales-Ramírez M, Palacios-Salas P. The role of temporal lobe amygdala in ponto-geniculo-occipital activity and sleep organization in cats. *Brain Res.* 1987; 403: 22-30.
- Calvo JM, Datta S, Quattrochi J, Hobson JA. Cholinergic microstimulation of the peribrachial nucleus in the cat .2. Delayed and prolonged increases in REM sleep. *Arch Ital Biol* 1992; 130: 285-301.
- Calvo JM, Fernández-Guardiola A. Phasic activity of basolateral amygdala, cingulate gyrus, and hippocampus during REM sleep in the cat. *Sleep* 1984; 7: 202-210.

- Calvo JM, Simón-Arceo K. Cholinergic enhancement of REM sleep from sites in the pons and amygdala. In: Lydic R, Baghdoyan HA, editors. *Handbook of Behavioral State Control: Cellular and molecular mechanisms*. United States of America: CRC Press, 1999: 391-406.
- Calvo JM, Simón-Arceo K, Fernández-Mas R. Prolonged enhancement of REM sleep produced by carbachol microinjection into the amygdala. *Neuroreport* 1996; 7: 577-580.
- Caraveo AJ, Gómez EM, Saldívar HG, González RE. Encuesta nacional de pacientes psiquiátricos hospitalizados. *Salud Mental* 1995;18:1-9.
- Caraveo AJ, Medina Mora ME, Rascón ML, Villatoro J, López EK, Juárez F, Gómez M, Martínez NA. Características psicopatológicas de la población urbana adulta en México. Resultados de una encuesta nacional en hogares. *Anales, Instituto Mexicano de Psiquiatría* 1994;5:22-41.
- Cespuglio R, Faradji H, Gomez ME, Jouvet M. Single unit recordings in the nuclei raphe dorsalis and magnus during the sleep-waking cycle of semi-chronic prepared cats. *Neurosci Lett* 1981;24:133-138.
- Cespuglio R, Gomez ME, Faradji H, Jouvet M. Alterations in the sleep-waking cycle induced by cooling of the locus coeruleus area. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1982;54: 570-578.
- Cespuglio R, Gomez ME, Walker E, Jouvet M. Effets du refroidissement et de la stimulation des noyaux du système du raphé sur les états de vigilance chez le chat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1979;47:289-308.
- Cespuglio R, Faradji H, Jouvet M. Voltammetric detection of extracellular 5-hydroxyindole compounds at the level of cell bodies and the terminals of the raphe system: variations during the wake-sleep cycle in the rat in chronic experiments. *C R Seances Acad Sci III*. 1983;296:611-616.
- Cespuglio R, Houdouin F, Oulerich M, El Mansari M, Jouvet M. Axonal and somato-dendritic modalities of serotonin release: their involvement in sleep preparations, triggering and maintenance. *J Sleep Res* 1992;1:150-156.
- Chaput Y, Blier P, de Montigny C. Acute and long-term effects of antidepressant serotonin (5-HT) reuptake blockers on the efficacy of 5-HT neurotransmission: Electrophysiological studies in the rat central nervous system. *Adv Biol Psychiatry* 1988;17:1-17.
- Charney DS, Delgado PL. Current concepts of the roles of serotonin function in depression and anxiety. En: Langer SZ, Brunello N, Racagni G, Mendlewicz J, eds. *Serotonin receptor subtypes: pharmacological significance and clinical implication*. Basel: Karger, 1992;89-104.
- Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, Richardson JA, Williams SC, Xiong Y, Kisanuki Y, Fitch TE, Nakazato M, Hammer RE, Saper CB, Yanagisawa M. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999;98:437-451.
- Chou TC, Bjorkum AA, Gaus SE, Lu J, Scammell TE, Saper CB. Afferents to the ventrolateral preoptic nucleus. *J Neurosci* 2002;22:977-990.
- Clerc GE, Ruimy P, Verdeau-Paillès J, on behalf of the French Inpatient Study Group. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9:139-143.
- Cunningham LA, Borison RL, Carman JS, Chouinard G, Crowder JE, Diamond BI, Fischer DE, Hearst E. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:99-106.
- Cusack B, Nelson A, Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on new generation compounds. *Psychopharmacology* 1994;114:559-565.
- Dahl RE, Puig-Antich J, Ryan ND, Nelson B, Dachtler S, Cunningham SL, Trubnick L, Klepper TP. EEG sleep in adolescents with major depression: The role of suicidality and inpatient status. *J Affective Dis* 1990;19:63-75.

- Date Y, Ueta Y, Yamashita H, Yamaguchi H, Matsukura S, Kangawa K, Sakurai T, Yanagisawa M, Nakazato M. Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:748-753.
- Datta S, Calvo JM, Quattrochi J, Hobson JA. Cholinergic microstimulation of the peribrachial nucleus in the cat .1. Immediate and prolonged increases in ponto-geniculo-occipital waves. *Arch Ital Biol.* 1992; 130: 263-284.
- Deakin JF, Pennell I, Upadhyaya AJ, Lofthouse R. A neuroendocrine study of 5HT function in depression: evidence for biological mechanisms of endogenous and psychosocial causation. *Psychopharmacology* 1990;101:85-92.
- De Barros-Ferreira, Golsteinas L, Lairy GC. REM sleep deprivation in chronic schizophrenics: Effects on the dynamics of fast sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1973;34:561-569.
- De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, Fukuhara C, Battenberg EI, Gautvik VT, Barlett FS 2nd, Frankel WN, van den Pol AN, Bloom FE, Gautvik KM, Sutcliffe JG. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:322-327.
- Delgado PL, Charney DS, Price LH, Landis H, Heninger GR. Neuroendocrine and behavioral effects of dietary tryptophan restriction in healthy subjects. *Life Sci* 1990;45:2323-2332.
- Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, Licinio J, Heninger GR, Gelengberg AJ, Charney DS. Monoamines and the mechanism of antidepressant action: effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants. *Psychopharmacol Bull* 1993;29:389-396.
- Dement WC. The effects of dream deprivation. *Science* 1960;131:1705-1707.
- Detari L, Vanderewolf CH. Activity of identified cortically projecting and other basal forebrain neurons during large slow waves and cortical activation in anaesthetized rats. *Brain Res* 1987;437:1-8.
- Derivan A, Entsuah A, Kitka D. Venlafaxine: measuring the onset of antidepressant action. *Psychopharmacol Bull* 1995;31:439-447.
- Díaz Guerrero R, Gottlieb JS, Knot JR. The sleep of patients with manic depressive psychosis depressed type: An electroencephalographic study. *Psychosom Med* 1946;8:309-404.
- Dierick M, Ravizza L, Realini R, Martin A. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine for treatment of major depression in outpatients. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1996;20:57-71.
- Di Perri R, Mailland F, Bramanti P. The effects of amineptine on mood and nocturnal sleep of depressed patients. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1986;11:65-70.
- Dilsaver SC, Greden JF. Antidepressant withdrawal phenomena. *Biol Psychiatry* 1984;19:237-256.
- Dilsaver SC, Kronfol Z, Sackellares JC, Greden JF. B. Antidepressant withdrawal syndromes: evidence supporting the cholinergic overdrive hypothesis. *J Clin Psychopharmacol* 1983;3:157-164.
- Doerr P, Berger M. Physostigmine-induced escape from dexamethasone suppression in normal adults. *Biol Psychiatry* 1983;18:261-268.
- Dunleavy DLF, Oswald I. Phenelzine, mood response, and sleep. *Arch Gen Psychiatry* 1973;28:353-356.
- Dunlop B, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:327-337.
- el Kafi B, Cespuglio R, Leger L, Marinesco S, Jouvet M. Is the nucleus raphe dorsalis a target for the peptides possessing hypnogenic properties? *Brain Res* 1994;637 (1-2):211-221.
- Entsuah AR, Rudolph RL, Hackett D, Miska S. Efficacy of venlafaxine and placebo during long-term treatment of depression: a pooled analysis of relapse rates. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:137-145.

- España RA, Baldo BA, Kelley AE, Berridge CW. Wake-promoting and sleep-suppressing actions of hypocretin (orexin): basal forebrain sites of action. *Neuroscience* 2001;106:699-715.
- Estabrooke IV, McCarthy MT, Ko E, Chou TC, Chemelli RM, Yanagisawa M, Saper CB, Scamell TE. Fos expression in orexin neurons varies with behavioral state. *J Neurosci* 2001;21:1656-1662.
- Farina B, Della-Marca G, Mennuni G, Mazza S, De Risio S, Di Giannantonio M. The effects of reboxetine on human sleep architecture in depression: preliminary results. *J Affect Disord* 2002;71:273-275.
- Feighner JP. The role of venlafaxine in rational antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry* 1994;55:62-68.
- Fernández Guardiola A, Calvo JM. Sueño y Vigilia. En: Libro de Texto en Fisiología. Programa Nacional de Formación de Profesores del Área Biomédica (PRONFOPAB). Dirección de Investigación Científica y Superación Académica de la Secretaría de Educación Pública. México, 1998.
- Feuillade P, Pringuey D, Belogou JL, Robert P, Darcourt G. Trimipramine: acute and lasting effects on sleep in healthy and major depressive subjects. *J Affect Disord* 1992; 24:135-146.
- Foote SL, Aston-Jones G, Bloom FE. Impulse activity of locus coeruleus neurons in awake rats and monkeys is a function of sensory stimulation and arousal. *Proc Natl Acad Sci* 1980;77:3033-3037.
- Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders: An opportunity for prevention? *JAMA* 1989;262:1479-1484.
- Guelfi JD, White C, Hackett D, Guichoux JY, Magni G. Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *J Clin Psychiatry* 1995;56:450-458.
- Gillin JC, Duncan W, Pettigrew KD, Frankel BL, Snyder F. Successful separation of depressed, normal, and insomniac subjects by EEG sleep data. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:85-90.
- Gillin JC, Rapaport M, Erman MK, Winokur A, Albala BJ. A comparison of nefazodone on mood and on objective, subjective, and clinician-rated measures of sleep in depressed patients: A double-blind, 8-week clinical trial. *J Clin Psychiatry* 1997;58:185-192.
- Gillin JC, Shiromani P. Cholinergic mechanisms in sleep. Basic and clinical application. En J Montplaisir, R Godbout, eds. *Sleep and biological rhythms. Basic Mechanisms and applications to psychiatry*. New York, NY. Oxford University Press, 1990: 186-208.
- Gillin JC, Sohn JW, Stahl SM, Lardon M, Kelsoe J, Rapaport M, Ruiz BA, Golshan S. Ipsapirone, a 5-HT_{1A} agonist, suppresses REM sleep equally in unmedicated depressed patients and normal controls. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:109-115.
- Gillin JC, Sutton L, Ruiz C. The cholinergic REM induction test with arecoline in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:264-270.
- Gillin JC, Sutton L, Ruiz C, Darko D, Golshan S, Risch SC, Janowsky D. The effects of scopolamine on sleep and mood in depressed patients with a history of alcoholism and a normal comparison group. *Biol Psychiatry* 1991;30:157-169.
- Gillin JC, Wyatt R. Schizophrenia: Perchance a dream? *Int Rev Neurobiol* 1975;17:297-342.
- Gillin JC, Wyatt RJ, Fram D, Snyder F. The relationship between changes in REM sleep and clinical improvement in depressed patients treated with amitriptyline. *Psychopharmacology* 1978;59:267-272.
- Goldberg HL, Finnerty R. An open-label, variable-dose study of WY-45,030 (venlafaxine) in depressed outpatients. *Psychopharmacol Bull* 1988;198-199.
- Golden RN, Ekstrom , Brown TM, Ruegg R, Evans DL, Haggerty JJ Jr, Garbutt JC, Pedersen CA, Mason GA, Browne J. Neuroendocrine effects of intravenous clomipramine in depressed patients and healthy subjects. *Am J Psychiatry* 1992;149:1168-1175.
- Goodwin FK, Post RM, Dunner DL, Gordon EK. Cerebrospinal fluid amine metabolites in affective illness: the probenecid technique. *Am J Psychiatry* 1973;130:73-79.

- Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, Evans ML, Wattam TA, Holmes S, Benham CD, Taylor SG, Routledge C, Hemmati P, Munton RP, Ashmeade TE, Shah AS, Hatcher JP, Hatcher PD, Jones DN, Smith MI, Piper DC, Hunter AJ, Porter RA, Upton N. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:10911-10916.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
- Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH. Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:503-509.
- Heiligenstein JH, Faries DE, Rush AJ, Andersen JS, Pande AC, Roffwarg HP, Dunner D, Gillin JC, James SP, Lahmeter H, Zajecka J, Tollefson GD, Gardner DM. Latency to rapid eye movement sleep as a predictor of treatment response to fluoxetine and placebo in nonpsychotic depressed outpatients. *Psychiatry Res* 1994;52:327-339.
- Hendrickse WA, Roffwarg HP, Grannemann BD, Orsulak PJ, Armitage R, Cain JW, Battaglia J, Debus JR, Rush AJ. The effects of fluoxetine on the polysomnogram of depressed outpatients: A pilot study. *Neuropsychopharmacology* 1994;10:85-91.
- Heninger GR, Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK. Tryptophan-deficient diet and amino acid drink deplete plasma tryptophan and induce a relapse of depression in susceptible patients. *J Chem Neuroanatomy* 1992;5:347-348.
- Henández-Peón R, Chávez-Ibarra G, Morgane JP, Timo-Iaria C. Cholinergic pathways for sleep, alertness and rage in the limbic midbrain circuit. *Acta Neurol Latinoam* 1962; 8: 93-96.
- Hobson JA, McCarley R, Wyzinski PW. Sleep cycle oscillation: Reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science* 1975;189:55-58.
- Holland JV, Dement WC, Raynall DM. Polysomnography: A response to a need for improved communication. Presentado en el 14th Annual Meeting of the Association for the Psychophysiological Study of Sleep, Jackson Hole, Wyoming, June 1974.
- Horst WD, Preskorn SH. The pharmacology and mode of action of venlafaxine. *Rev Contemp Pharmacother* 1998;9:293-302.
- Houdouin F, Cesuglio R, Gharib A, Sarda N, Jouvet M. Detection of the release of 5-hydroxyindole compounds in the hypothalamus and the n raphe dosalis throughout the sleep-waking cycle and during stressful situations in the rat: a polygraphic and voltametric approach. *Exp Brain Res* 1991;85:153-162.
- Invernizzi R, Belli S, Samanin R. Citalopram's ability to increase the extracellular concentrations of serotonin in the dorsal raphe prevents the drug's effect in the frontal cortex. *Brain Res* 1992;584:322-324.
- Isaac SO, Berridge CW. Wake-promoting actions of dopamine D1 and D2 receptor stimulation. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;307:386-394.
- Jackson M. Melancholia and depression: from hippocratic times to modern times. Yale University Press, New Haven, 1986.
- Jacobs BL. Single unit activity of locus coeruleus neurons in behaving animlas. *Progr Neurobiol* 1986;27:183-194.
- Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM. Antagonistic effects of physostigmine and methylphenidate in man. *Am J Psychiatry* 1973;130:1370-1376.
- Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM. Acetylcholine and depression. *Psychosom Med* 1974;36:248-257.
- Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM, Sekerke HJ. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* 1972;2:632-635.
- Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM, Sekerke HJ. Provocation of schizophrenic symptoms by intravenous administration of methylphenidate. *Arch Gen Psychiatry* 1973;28:185-191.
- Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM, Sekerke HJ. Parasympathetic suppression of manic symptoms by physostigmine. *Arch Gen Psychiatry* 1973;28:542-547.

- Janowsky DS, Overstreet DH. The role of acetylcholine mechanisms in mood disorders. En F Bloom, DJ Kupfer, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press, 945-956. New York, NY, 1995.
- Janowsky DS, Risch SC. The role of acetylcholine mechanisms in the affective disorders disorders. En: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Raven Press; New York, NY, 1995: 527-534.
- Jasper HH, Tessier J. Acetylcholine liberation from cerebral cortex during paradoxical (REM) sleep. *Science* 1971;172:601-602.
- Jindal RD, Friedman ES, Berman SR, Fasiczka AL, Howland RH, Thase ME. Effects of sertraline on sleep architecture in patients with depression. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:540-548.
- Jones BE, Yang TZ. The efferent projections from the reticular formation and the locus coeruleus studied by anterograde and retrograde axonal transport in the rat. *J Com Neurol* 1985;242:56-92.
- Jouvet M. Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique. *Arch Ital Biol* 1962; 100: 125-206.
- Jouvet M. Paradoxical sleep – A study of its nature and mechanisms. En K Akert, C Bally y JP Shadé (eds.). *Progress in Brain Research*. 1965 Vol. 18. *Sleep Mechanisms*. (pp 20- 62). Amsterdam: Elsevier.
- Jouvet M. Neurophysiology of the states of sleep. *Physiol Rev* 1967;47:117-177.
- Jouvet M. The role of monoamines and acetylcholine containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. En: M Jouvet y G Moruzzi (eds.). *Neurophysiology and Neurochemistry of sleep and wakefulness*. *Reviews of Physiology*. 1972. (pp. 166-307). New York: Heidelberg.
- Joyce PR, Paykel ES. Predictors of drug response in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:89-99.
- Kalen P, Rosegren E, Lindvall O. Hippocampal noradrenaline and serotonin release over 24 hours as measured by the dialysis technique in freely moving rats: correlation to behavioral activity state, effect of handling and tail-pinch. *Eur J Neurosci* 1989;1:181-188.
- KeckPE, Hudson JI, Dorsey CM, Matheson JK, Campbell PI. Increased eye movements during non-REM sleep in fluoxetine induced insomnia. *Sleep Res* 1990;19:66 (abstract).
- Keenan S, Castaño VA, Reséndiz M, Campos RM, Santiago V, Rosales García M. Técnicas de diagnóstico: Polisomnografía, prueba de latencias múltiples, actigrafía e instrumentos de informe subjetivo. En: Valencia M, Salín R, Pérez R (eds). *Trastornos del Dormir*. México: Mc Graw-Hill Interamericana, 2000.
- Khan A, Fabre LF, Rudolph R. Venlafaxine in depressed outpatients. *Psychopharmacol Bull* 1991;27:141-144.
- Khan A, Upton GV, Rudolph RL, Entsuah R, Leventer SM. The use of venlafaxine in the treatment of major depression and major depression associated with anxiety: a dose-response study. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:19-25.
- Kiloh LG, Neilson M, Andrews G. Response of depressed patients to methylamphetamine. *Br J Psychiatry* 1974;125:496-499.
- Klein E, Hefez A, Lavie P. Effects of clomipramine infusion on sleep in depressed patients. *Neuropsychobiology* 1984;1:85-88.
- Kline NS. Clinical experience with iproniazid (MARSILID). *J Clin Exp Psychopatol* 1958;19:72-78.
- Knowles JB, MacLean AW. Age-related changes in sleep in depressed and healthy subjects. A Meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 1990;3:251-259.
- Ko EM, Estabrooke IV, McCarthy M, Scammell TE. Wake-related activity of tuberomammillary neurons in rats. *Brain Res* 2003;992:220-226.

- Kodama T, Lai YY, Siegel JM. Enhancement of Acetylcholine Release During REM Sleep in the Caudomedial Medulla as Measured by In vivo Microdialysis. *Brain Res.* 1992; 580: 348-350.
- Koranyi EK, Lehmann HE. Experimental sleep deprivation in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1960;2:534-544.
- Koslow SH, Maas JW, Bowden CL, Davis JM, Hanin L, Javaid J. CSF and urinary biogenic amines and metabolites in depression and mania. A controlled, univariate analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:999-1010.
- Kuhn R. The treatment of depressive states with G22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry* 1958;115:459-464.
- Kupfer DJ. REM latency: A psychobiologic marker for primary depressive disease. *Biol Psychiatry* 1976;11:159-174.
- Kupfer DJ, Ehlers CL, Frank E, Grochocinski VJ, McEachran AB, Buhari A. Persistent effects of antidepressants: EEG sleep studies in depressed patients during maintenance treatment. *Biol Psychiatry* 1994;35:781-793.
- Kupfer DJ, Ehlers CL, Pollock BJ, Swami Nathan R, Perel JM. Clomipramine and EEG sleep in depression. *Psychiatry Res* 1989;30:165-180.
- Kupfer DJ, Frank E, Grochocinsky JJ, McEachran AB. Electroencephalographic sleep profile in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45: 678-681.
- Kupfer DJ, Foster FG. Interval between onset of sleep and rapid eye movement sleep as an indicator of depression. *Lancet* 1972;2:684-686.
- Kupfer DJ, Perel JM, Pollock BG, Nathan RS, Grochocinski VJ, Wilson MJ, McEachran AB. Fluvoxamine versus desipramine: comparative polysomnographic effects. *Biol Psychiatry* 1991;29:23-40.
- Kupfer DJ, Pollock BG, Perel JM, Jarret DB, McEachran AB, Miewald JM. Immediate effects of intravenous clomipramine on sleep and sleep-related secretion in depressed patients. *Psychiatry Res* 1991;36:279-289.
- Kupfer DJ, Reynolds CF, Ulrich RF, Shaw DH, Coble PA. EEG sleep, depression, and aging. *Neurobiol Aging* 1982;3:351-360.
- Kupfer DJ, Spiker DG, Coble P, McPartland RJ. Amitriptyline and EEG sleep in depressed patients: I. Drug effects. *Sleep* 1978;1:149-159.
- Kupfer DJ, Spiker DJ, Coble PA, Neil JF, Ulrich R, Shaw DH. Sleep and treatment prediction in endogenous depression. *Am J Psychiatry* 1981;138:429-434.
- Kupfer DJ, Spiker DJ, Rossi A, Coble PA, Shaw D, Ulrich R. Nortriptyline and EEG sleep in depressed patients. *Biol Psychiatry* 1982;7:535-546.
- Landolt HP, Raimo EB, Schnierow BJ, Kelsoe JR, Rapaport MH, Gillin JC. Sleep and sleep electroencephalogram in depressed patients treated with phenelzine. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:268-276.
- Lane R, McDonald G. Reducing the economic burden of depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9:229-243.
- Lawlor BA, Newhouse PA, Balkin TJ, Molchan SE, Mellow AM, Murphy DL, Sunderland T. Preliminary study of the effects of nighttime administration of the serotonin agonist, m-CPP, on sleep architecture and behavior in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1991;29:281-286.
- Le Bon O, Staner L, Murphy JR, Hoffmann G, Pull CH, Pelc I. Critical analysis of the theories advanced to explain short REM sleep latencies and other sleep anomalies in several psychiatric conditions. *J Psychiat Res* 1997;31:433-450.
- Lecrubier Y, Bourin M, Moon CA, Schifano F, Blanchard C, Danjou P, Hackett D. Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:485-493.

- Lee MG, Henry P, Jones B. Sleep-wake discharge properties of juxtacellularly labeled and immunohistochemically identified cholinergic basal forebrain neurons in head-restrained rats. Society for Neuroscience Meeting; 2003 November 8 – 12; New Orleans, LA; Abstract 932.26.
- Leonard CS, Llinas R. Serotonergic and cholinergic inhibition of mesopontine cholinergic neurons controlling REM sleep: an in vitro electrophysiological study. *Neuroscience* 1994;59:309-330.
- Lesch KP, Mayer S, Disselkamp-Tietze J, Hoh A, Wiessman M, Osterheider M, Schulte HM. 5-HT_{1A} receptor responsivity in unipolar depression: evaluation of ipsapirone-induced ACTH and cortisol secretion in patients and controls. *Biol Psychiatry* 1990;28:620-628.
- Lin JS, Hou Y, Sakai K, Jouvet M. Histaminergic descending inotus to the mesopontine tegmentum and their role in the control of cortical activation and wakefulness in the cat. *J Neurosci* 1996;16:1523-1537.
- Lin JS, Sakai K, Jouvet M. Evidence for histaminergic arousal mechanisms in the hypothalamus of the cat. *Neuropharmacology* 1988;27:111-122.
- Lin JS, Sakai K, Jouvet M. Hypothalamo-preoptic histaminergic projections in sleep-wake control in the cat. *Eur J Neurosci* 1994;6:618-625.
- Lin JS, Sakai K, Vanni-Mercier G, Jouvet M. A critical role of the posterior hypothalamus in the mechanisms of wakefulness determined by microinjection of muscimol in freely moving cats. *Brain Res* 1989;479:225-240.
- Luby ED, Caldwell DF. Sleep deprivation and EEG slow wave activity in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1967;17:361-364.
- Luebke JI, Greene RW, Semba K, Kamondi A, McCarley RW, Reiner PB. Serotonin hyperpolarizes cholinergic low threshold burst neurons in the rat laterodorsal tegmental nuclei in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:743-747.
- Luthringer R, Toussaint M, Schaltenbrand N, Bailey P, Danjou PH, Hackett D, Guichoux JY, Macher JP. A double-blind, placebo-controlled evaluation of the effects of orally administered venlafaxine on sleep in inpatients with major depression. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:637-646.
- Lydic R, Baghdoyan HA, Lorinc Z. Microdialysis of cat pons reveals enhanced acetylcholine release during state-dependent respiratory depression. *Am.J.Physiol.* 1991; 766-770.
- Maes M, Meltzer HY. The serotonin hypothesis of major depression. En: Bloom F, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press, 933-944, New York, NY, 1995.
- Marrosu F, Portas C, Mascia MS, Casu MA, Fà M, Giagheddu M, Imperato A, Gessa GL. Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats. *Brain Res* 1995;671:329-332.
- McKinney WT, Kane FJ. Depression with the use of alpha-metyl dopa. *Am J Psychiatry* 1967;124:118-119.
- Medina-Mora ME, Borges G, Lara Muñoz C, Benjet C, Blanco Jaimes J, Fleiz Bautista C, Villatoro Velázquez J, Rojas Guiot E, Zambrano Ruiz J, Casanova Rodas L, Aguilar Gaxiola S. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. *Salud Mental* 2003;26:1-16.
- Medina-Mora ME, Borges G, Benjet C, Lara C, Berglund P. Psychiatric disorders in Mexico: lifetime prevalence in a nationally representative simple. *Br J Psychiatry* 2007;10:521-528.
- Meltzer HY, Lowy MT. The serotonin hypothesis of depression. En Meltzer HY (ed). *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. New York, NY: Raven Press, 1987.
- Meltzer HY, Wiita B, Robertson A, Tricou BJ, Lowy M, Perline R. Effect of 5-hydroxytryptophan on serum cortisol levels in major affective disorders: enhance response in depression and mania. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:366-374.

- Mendels J, Johnston R, Mattes J, Riesenber R. Efficacy and safety of b.i.d. doses of venlafaxine in a dose-response study. *Psychopharmacol Bull* 1993;29:169-174.
- Mendlewicz J, Dunbar GC, Hoffman G. Changes in sleep EEG architecture during the treatment of depressed patients with mianserine. *Acta Psychiatrica Scand* 1985;72:26-29.
- Mendlewicz J, Kempenaers C, De Martelaer V. Sleep EEG and amitriptyline treatment in depressed inpatients. *Biol Psychiatry* 1991;30:691-702.
- Methippara MM, Alam MN, Szymusiak R, McGinty D. Effects of lateral preoptic area application of orexin-A on sleep-wakefulness. *Neuroreport* 2000;11:3423-3426.
- Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, Okun M, Nevsimalova S, Overeem S, Vankova J, Black J, Harsh J, Bassetti C, Schrader H, Nishino S. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 2002;59:1553-1562.
- Mochizuki T, Yamatodani A, Okakura K, Horii A, Inagaki N, Wada H. Circadian rhythm of histamine release from hypothalamus of freely moving rats. *Physiol Behav* 1992;51:391-394.
- Moller SE, Kirk L, Brandrup E, Hollnagel M, Kaldan B, Odum K. Tryptophan availability in endogenous depression: relation to efficacy of L-tryptophan treatment. *Adv Biol Psychiatry* 1983;10:30-46.
- Monaca C, Boutrel B, Hen R, Harmon M, Adrien J. 5-HT_{1A/1B} receptor-mediated effects of the selective serotonin reuptake inhibitor, citalopram, on sleep: Studies in 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:850-856.
- Monti JM, Alterwain P, Monti D. The effects of moclobemide on nocturnal sleep of depressed patients. *J Affect Disord* 1990;20:201-208.
- Monti JM, Fernandez M, Jantos. Sleep during acute dopamine D1 agonist SKF 38393 or D1 antagonist SCH 23390 administration in rats. *Neuropsychopharmacology* 1990;3:153-162.
- Monti JM, Jantos H. A study of the brain structures involved in the acute effects of fluoxetine on REM sleep in the rat. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8:75-86.
- Monti JM, Pellejero T, Jantos H. Effects of H1- and H2-histamine receptor agonists and antagonists on sleep and wakefulness in the rat. *J Neural Transm* 1986;66:1-11.
- Moore P, Gillin C, Bhatti T, DeModena A, Seifritz E, Clark C, Stahl S, Rapaport M, Kelsoe J. Rapid tryptophan depletion, sleep electroencephalogram, and mood in men with remitted depression on serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:534-539.
- Moruzzi G, Magoun H. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949;1:455-473.
- Mouret J, Lemoine P, Minuit MP, Benkelfat C, Renardet M. Effects of trazodone on the sleep of depressed subjects - a polygraphic study. *Psychopharmacology* 1988;95:S37-S43.
- Muth EA, Haskins JT, Moyer JA, Husbands GE, Nielsen ST, Sigg EB. Antidepressant biochemical profile of the novel bicyclic compound Wy-45,030, an ethyl cyclohexanol derivative. *Biochem Pharmacol* 1986;35:4493-4497.
- Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, Hosoya Y, Yanagisawa M, Goto K. Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res* 1999;827:243-260.
- Nieremberg AA, Feighner JP, Rudolph R, Cole JO, Sullivan J. Venlafaxine for treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:419-423.
- Nofzinger EA, Reynolds C, Thase ME, Frank E, Jennings RJ, Fasiczka AL, Sullivan LR, Kupfer DJ. REM sleep enhancement by bupropion in depressed men. *Am J Psychiatry* 1995;2:274-276.
- Nolen WA, Haffmans PMJ, Bouvy PF, Duivenvoorden HJ. Monoamine oxidase inhibitors in resistant major depression. *J Affect Disord* 1993;28:189-197.
- Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med. Rev* 2002;6:97-111.

- O'Keane V, McLoughlin D, Dinan TG. D-fenfluramine-induced prolactin and cortisol release in major depression: response to treatment. *J Affect Disord* 1992;26:143-150.
- Ott EG, Rao U, Lin KM, Gertsik L, Poland RE. Effect of treatment with bupropion on EEG sleep: relationship to antidepressant response. *International J Neuropsychopharmacol* 2004;7: 275-281.
- Padilla P. Detección de trastornos mentales en el primer nivel de atención médica. II Reunión de Investigación del Instituto Mexicano de Psiquiatría 1984:123-138.
- Papp M, Klimek V, Willner P. Parallel changes in dopamine D2 receptor binding in limbic forebrain associated with chronic mild stress-induced anhedonia and its reversal by imipramine. *Psychopharmacology (Berl)* 1994;115:441-446.
- Pariante CM, Thomas SA, Lovestone S, Makoff A, Kerwin RW. Do antidepressants regulate how cortisol affects the brain? *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:423-447.
- Parmentier R, Ohtsu H, Djebbara-Hannas Z, Valatx JL, Watanabe T, Lin JS. Anatomical, physiological, and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control. *J Neurosci* 2002;22:7695-7711.
- Peyron C, Tighe DK, van Den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, Kilduff TS. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998;18:9996-10015.
- Pflug B. The effect of sleep deprivation on depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1976;53:148-158.
- Pflug B, Tölle R. Disturbance of the 24-hour rhythm in endogenous depression and the treatment of endogenous depression by sleep deprivation. *Int Pharmacopsychiatr* 1971;6:187-196.
- Piper DC, Upton N, Smith MI, Hunter AJ. The novel brain neuropeptide, orexin-A, modulates the sleep-wake cycle of rats. *Eur J Neurosci* 2000;12:726-730.
- Portas CM, Thakkar M, Rainnie D, McCarley RW. Microdialysis perfusion of 8-hydroxy-2-(Di-n-propylamino) tetralin (8-HDPAT) in the dorsal raphe nucleus decreases serotonin release and increases rapid eye movement sleep in the freely moving cat. *J Neurosci* 1996;16:2820-2828.
- Postel J, Quérel C. Historia de la Psiquiatría. Fondo de Cultura Económica, México 1993.
- Quattrochi JJ, Mamelak AN, Binder D, Williams J, Hobson JA. Dose-related suppression of REM sleep and PGO waves by the serotonin-1 agonist eltopazine. *Neuropsychopharmacology* 1993;8:7-13.
- Rampello L, Nicoletti F, Nicoletti F. Dopamine and depression: therapeutic implications. *CNS Drugs* 2000;13:35-45
- Raskin J, Goldstein DJ, Mallinckrodt CH, Ferguson MB. Duloxetine in the long term treatment of major depressive disorders. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1237-1244.
- Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Public Health Service, U. S. Government Printing Office, Washington DC, 1968.
- Reynolds CF, Kupfer DJ. Sleep research in affective illness: state of the art circa. *Sleep* 1987;10:199-215.
- Rickels K, Derivan A, Entsuah R, Miska S, Rudolph R. Rapid onset of antidepressant activity with venlafaxine treatment. *Depression* 1995;3:146-153.
- Riemann D, Hohagen F, Bahro M, Lis S, Stadtmüller G, Gann H, Berger H. Cholinergic neurotransmission, REM sleep and depression. *J Psychosom Res* 1994;38: 15-25.
- Riemann D, Berger M. The effects of total sleep deprivation and subsequent treatment with clomipramine on depressive symptoms and sleep electroencephalography in patients with a major depressive episode. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81:24-31.
- Risch SC, Cohen PM, Janowsky DS, Kalin NH, Insel TR, Murphy DL. Physostigmine induction of depressive symptomatology in normal human subjects. *Psychiatry Res* 1981;4:89-94.

- Risch SC, Siever LJ, Gillin JC, Janowsky DS, Sitaram N, Weker J, Cohen RM, Murphy D. Differential mood effects of arecoline in depressed patients and normal volunteers. *Psychopharmacol Bull* 1983;19:696-698.
- Ross RJ, Ball WA, Gresch PJ, Morrison AR. REM sleep suppression by monoamine reuptake blockade: Development of tolerance with repeated drug administration. *Biol Psychiatry* 1990;28:231-239.
- Roth T, Zorick F, Witting R, McLenachan A, Rohers T. The effect of doxepine HCl on sleep and depression. *J Clin Psychiatry* 1982;43:366-368.
- Rudolf GA, Tölle R. Sleep deprivation and circadian rhythms in depression. *Psychiatr Clin* 1978;11:198-21.
- Rudolph RL, Entsuah AR, Derivan A. A low relapse rate confirms the long-term efficacy of venlafaxine in the treatment of major depression. *Neuropsychopharmacology* 1994;10:105.
- Rudolph R, Entsuah R, Derivan A. Early clinical response in depression to venlafaxine hydrochloride. *Biol Psychiatry* 1991;29:630.
- Rush AJ, Erman MK, Schlessler MA, Roffwarg HP, Vasavada N, Khatami M, Fairchild C, Giles DE. Alprazolam vs amitriptyline in depressions with reduced REM latencies. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:1154-1159.
- Rush AJ, Erman MK, Giles DE, Schlessler MA, Carpenter G, Vasavada N, Roffwarg HP. Polysomnographic findings in recently drug free and clinically remitted depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:878-884.
- Rush AJ, Giles DE, Jarret RB, Peldman-Koffler F, Debus JR, Weissenburger J, Orsulak PJ, Roffwarg HP. Reduced REM latency predicts response to tricyclic medication in depressed outpatients. *Biol Psychiatry* 1989;26:61-72.
- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JR, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liu WS, Terret JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ, Yanagisawa M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92:573-585.
- Saletu-Zyhars GM, Abu-Bakr MN, Anderer P, Gruber G, Mandl M, Strobl R, Gollner D, Prause W, Saletu B. Insomnia in depression: Differences in objective and subjective sleep quality to normal controls and acute effects of trazodone. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatr* 2002;26:249-260.
- Samuelian JC, Hackett D. A randomized, double-blind, parallel group comparison of venlafaxine and clomipramine in outpatients with major depression. *J Psychopharmacol* 1998;12:273-278.
- Sallanon M, Denoyer M, Kitahama K, Aubert C, Gay N, Jouvet M. Long-lasting insomnia induced by preoptic neuron lesions and its transient reversal by muscimol injection into the posterior hypothalamus in the cat. *Neuroscience* 1989;32:669-683.
- Salín-Pascual RJ, Galicia-Polo L, Drucker-Colín R. Sleep changes after 4 consecutive days of venlafaxine administration in normal volunteers. *J Clin Psychiatry* 1997;58:348-350.
- Sandor P, Shapiro CM. Sleep patterns in depression and anxiety: Theory and pharmacological effects. *J Psychosom Res* 1994;38:125-139.
- Sanford LD, Ross RJ, Seggos AE, Morrison AR, Ball WA, Mann GL. Central administration of two 5-HT agonists: effect on REM sleep initiation and PGO waves. *Pharmacol Biochem Behav* 1994;49:93-100.
- Schatzberg AF, Schildkraut JJ. Recent studies on norepinephrine systems in mood disorders. En: Bloom F, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press, 911-919, New York, NY, 1995.
- Schenck Ch, Mahowald MW, Won-Kim S, O'Connor KA, Hurwitz TD. Prominent eye movements during NREM sleep and REM sleep behavior disorder associated with fluoxetine treatment of depression and obsessive-compulsive disorder. *Sleep* 1992;15:226-235.

- Schweizer E, Clary C, Weise C, Rickels K. An open-label, dose-finding study of WY-45,030, a novel bicyclic antidepressant. *Psychopharmacol Bull* 1988;24:195-197.
- Schweizer E, Feighner J, Mandos LA, Rickels K. Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients. *J Clin Psychiatry* 1994;55:104-108.
- Schweizer E, Weise C, Clary C, Fox I, Rickels K. Placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:233-236.
- Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965;122:509-522.
- Schittecatte M, Dumont F, Machowski R, Cornil C, Lavergne F, Wilmotte J. Effects of mirtazapine on sleep polygraphic variables in major depression. *Neuropsychobiology* 2002;46:197-201.
- Seckl JR, Fink G. Antidepressants increase glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in rat hippocampus in vivo. *Neuroendocrinology* 1992;55:621-626.
- Sherin JE, Elmquist JK, Torrealba F, Saper CB. Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *J Neurosci* 1998;18:4705-4721.
- Sherin JE, Shiromani PJ, McCarley RW, Saper CB. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science* 1996;271:216-219.
- Shipley JE, Kupfer DJ, Dealy RS, Griffin SJ, Coble PA, McEachran AB, Grochocinski VJ. Differential effects of amitriptyline and of zimeldidine on the sleep electroencephalogram of depressed patients. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36:251-259.
- Shipley JE, Kupfer DJ, Griffin SJ, Dealy RS, Coble PA, McEachran AB, Grochocinski VJ, Ulrich R, Perel JM. Comparison effects of desipramine and amitriptyline on EEG sleep of depressed patients. *Psychopharmacology* 1985;85:14-22.
- Shrivastava R, Patrick R, Scherer N. A dose-response study of venlafaxine. *Neuropsychopharmacology* 1994;10:221S.
- Siegel S, Castellan N J. Estadística No Paramétrica: aplicada a las ciencias de la conducta. Cuarta edición. México: Trillas, 1995.
- Siever L. Role of noradrenergic mechanisms in the etiology of the affective disorders. En Meltzer HY (ed). *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. New York, NY: Raven Press, 1987.
- Siever LJ, Uhde TW, Jimerson DC, Lake CR, Silberman ER, Post RM, Murphy DL. Differential inhibitory noradrenergic responses to clonidine in 25 depressed patients and 25 normal control subjects. *Am J Psychiatry* 1984;141:733-741.
- Sinclair J, Birtwistle J, Baldwin D. The tolerability of venlafaxine. *Rev Contemp Pharmacother* 1998;9:333-344.
- Sitaram N, Nurnberger J, Gershon ES, Gillin JC. Cholinergic regulation of mood and REM sleep. A potential model and marker for vulnerability to depression. *Am J Psychiatry* 1982;139:571-576.
- Sitaram N, Moore AM, Gillin JC. Scopolamine-induced muscarinic supersensitivity in normal men: changes in sleep. *Psychiatry Res* 1979;1:9-16.
- Snyder F. Dynamic aspects of sleep disturbance in relation to mental illness. *Biol Psychiatry* 1969;1:119-130.
- Soldatos C. Insomnia in relation to depression and anxiety: epidemiologic considerations. *J Psychosom Res* 1994;38:3-8.
- Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB. Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). Washington DC: American Psychiatric Press Inc, 1990.
- Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 1998;59:5-14.
- Staner L, Kerkhofs M, Detroux D, Leyman S, Linkowski P, Mendlewicz J. Acute, subchronic, and withdrawal sleep EEG changes during treatment with paroxetine and amitriptyline: a double-blind randomized trial in major depression. *Sleep* 1995;18:470-477.

- Staner L, Luthringer R, Macher JP. Effects of antidepressant drugs on sleep EEG in patients with major depression. *CNS Drugs* 1999;11:49-60.
- Steininger TL, Alam MN, Gong H, Szymusiak R, McGinty D. Sleep-waking discharge of neurons in the posterior lateral hypothalamus of the albino rat. *Brain Res* 1999;840:138-147.
- Steininger TL, Gong H, McGinty D, Szymusiak. Suregional organization of preoptic area/anterior hypothalamic projections to arousal-related monoaminergic cell groups. *J Comp Neurol* 2001;429:638-653.
- Steriade M, Datta S, Pare D, Oakson G, Curro Dossi RC. Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. *J Neurosci* 1990;10:2541-2559.
- Steriade M, Hobson JA. Neuronal activity during the sleep-waking cycle. *Prog Neurobiol* 1976;6:155-376.
- Steriade M, Oakson G, Ropert N. Firing rates and patterns of midbrain reticular neurons during steady and transitional states of the sleep-waking cycle. *Exp Brain Res* 1982;46:37-51.
- Szymusiak R, Alam N, Steininger TL, McGinty D. Sleep-waking discharge patterns of ventrolateral preoptic/anterior hypothalamic neurons in rats. *Brain Res* 1998;803:178-188.
- Szymusiak R, McGinty D. Sleep suppression following kainic acid-induced lesions of the basal forebrain. *Exp Neurol* 1986;94:598-614.
- Szymusiak R, McGinty D. Sleep-related neuronal discharge in the basal forebrain of cats. *Brain Res* 1986;370:82-92.
- Taheri S, Mahmoodi M, Opacka-Juffry J, Ghatei MA, Bloom SR. Distribution and quantification of immunoreactive orexin A in rat tissues *FEBS Lett* 1999;457:157-161.
- Thakkar MM, Ramesh V, Strecker RE, McCarley RW. Microdialysis perfusion of orexin-A in the basal forebrain increases wakefulness in freely behaving rats. *Arch Ital Biol* 2001;139:313-328.
- Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, Cornford M, Siegel JM. Reduced number of hypocretins neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000;27:469-474.
- Thase M, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001;178:234-241.
- Thase ME, Kupfer DJ. Current status of EEG sleep in the assessment and treatment of depression. En: Burrows GD, Werry JS, eds. *Advances in Human Psychopharmacology*, Vol. 4. JAI Press, Inc., 93-148, Greenwich, Conn., 1987.
- Tissier M, Lainey E, Fattaccini CM, Harmon M, Adrien J. Effects of ipsapirone, a 5-HT_{1A} agonist, on sleep/wakefulness cycles: probable post-synaptic action. *J Sleep Res* 1993;2:103-109.
- Trampus M, Ferri N, Adami M, Ongini E. The dopamine D₁ receptor agonists, A68930 and SKF 38393, induce arousal and suppress REM sleep in the rat. *Eur J Pharmacol* 1993;235:83-87.
- Trampus M, Ferri N, Monopoli A, Ongini E. The dopamine D₁ receptor is involved in the regulation of REM sleep in the rat. *Eur J Pharmacol* 1991;194:189-194.
- Tremblay LK, Naranjo CA, Cardenas L, Herrmann N, Busto UE. Probing brain reward system function in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:409-416.
- Trivedi MH, Rush AJ, Armitage R, Gullion CM, Grannemann BD, Roulak PJ, Roffwarg HP. Effects of fluoxetine on the polysomnogram in outpatients with major depression. *Neuropsychopharmacology* 1999;20:447-459.
- Troy SM, Dilea C, Martin PT, Rosen AS, Fruncillo RJ, Chiang ST. Bioavailability of once-daily venlafaxine extended release compare with the immediate-release formulation in healthy adult volunteers. *Curr Therap Res* 1997;58:492-503.
- Trulson ME. Simultaneous recording of substantia nigra neurons and voltametric release of dopamine in the caudate of behaving cats. *Brain Res Bull* 1985;15:221-223.
- Trulson ME, Jacobs BL. Raphe unit activity in freely moving cats: correlation with level of behavioral arousal. *Brain Res* 1979;163:135-150.

- van Bommel AL. The link between sleep and depression: the effects of antidepressants on EEG sleep. *J Psychosom Res* 1997;6:555-564.
- van Bommel AL, Havermans RG, van Diest R. Effects of trazodone on EEG sleep and clinical state in major depression. *Psychopharmacology* 1992;107:569-574.
- van Bommel AL, van den Hoodfaker RG, Beersma DGM, Bouhuys AL. Changes in sleep polygraphic variables and clinical state in depressed patients during treatment with citalopram. *Psychopharmacology* 1993;113:225-230.
- Van Moffaert MM. Sleep disorders and depression: The "chicken and egg's situation". *J Psychosom Res* 1994;38:9-13.
- Van Praag HM. Management of depression with serotonin precursors. *Biol Psychiatry* 1981;16:291-310.
- Van Praag HM. Studies in the mechanism of action of serotonin precursors in depression. *Psychopharmacol Bull* 1984;20:599-602.
- Vivaldi E, McCarley RW, Hobson JA. Evocation of desynchronized sleep signs by chemical microstimulation of the pontine brainstem. In: Hobson JA, Brazier MAB, editors. *The Reticular Formation Revisited*. New York: Raven Press, 1980: 513-29.
- Vogel GW. REM deprivation: Dreaming and psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1968;18:312-329.
- Vogel GW, Buffenstein A, Minter K, Hennessey A. Drug effects on REM sleep and on endogenous depression. *Neurosci Biobehav Rev* 1990;14:49-63.
- Vogel G, Cohen J, Mullis D, Kensler T, Kaplita S. Nefazodone and REM sleep: How do antidepressants drugs decrease REM sleep? *Sleep* 1998;21:70-77.
- Vogel GW, Thurmond S, Gibbons R, Sloan K, Walker M. REM sleep reduction effects on depression syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 1975;32:765-777.
- Vogel GW, Traub AC, Ben-Horin P, Meyers GM. REM deprivation II. The effects on depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1968;18: 301-311.
- Vogel GW, Vogel F, McAbee RS, Thurmond AJ. Improvement of depression by REM sleep deprivation. *Arch Gen Psychiatry* 1980;247-253.
- Ware JC, Brown FW, Moorad PJ, Pittard JT, Cohert B. Effects on sleep: a double-blind study comparing trimipramine to imipramine in depressed insomniac patients. *Sleep* 1989;12:537-549.
- Wehr TA. Effects of wakefulness and sleep on depression and mania. En J Montplaisir, R Godbout, eds. *Sleep and biological rhythms. Basic mechanisms and applications to psychiatry*. New York, NY: Oxford University Press, 1990:42-86.
- Wehr TA, Wirz-Justice A. Circadian rhythm mechanisms in affective illness and in antidepressant drug action. *Pharmacopsychiatry* 1982;15:31-39.
- Wehr TA, Wirz-Justice A, Goodwin FK, Duncan W, Gillin JC. Phase advance of the circadian sleep wake cycle as an antidepressant. *Science* 1979;206:710-713.
- Weissman MM, Leaf PJ, Tischler GL. Affective disorders in five United States communities. *Psychological Medicine* 1988;18:141-153.
- Westiuk ES, Steiner M, Burns T. Studies on leukocyte β adrenergic receptors in depression: a critical appraisal. *Life Sci* 1990;85-105.
- Wiegand M, Berger M, Zulley J, Von Zerssen D. The effect of trimipramine on sleep in patients with major depressive disorder. *Pharmacopsychiatry* 1986;19:189-199.
- Williams JA, Comisarow J, Day J, Fibiger HC, Reiner PB. State-dependent release of acetylcholine in rat thalamus measured by in vivo microdialysis. *J Neurosci* 1994;14:5236-5242.
- Willner P. Dopaminergic mechanisms in depression and mania. En: Bloom F, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press, 921-931, New York, NY, 1995.
- Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep. A qualitative review of the literature. *Drugs* 2005;65:927-947.

- Winkelman JW, James L. Serotonergic antidepressants are associated with REM sleep without atonia. *Sleep* 2004;27:317-321.
- Winokur A, Sateia MJ, Hayes JB, Bayles-Dazet W, McDonald MM, Gary KA. Acute effects of mirtazapine on sleep continuity and sleep architecture in depressed patients: A pilot study. *Biol Psychiatry* 2000;48:75-78.
- Wise RA. Neuroleptics and operant behaviour: the anhedonia hypothesis. *Behav Brain Sci* 1982;5:39-88.
- Wongt DT, Bymaster FP. Dual serotonin and noradrenaline uptake inhibitor class of antidepressants – Potential for greater efficacy or just hype? *Prog Drug Res* 2002;58:170-222.
- Wu JC, Bunney WE. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry* 1990;147:14-21.
- Wyatt RJ, Fram DH, Kupfer DJ. Total prolonged drug-induced REM sleep suppression in anxious-depression patients. *Arch Gen Psychiatry* 1971;24:145-155.
- Wyatt RJ, Kupfer DJ, Scott J, Robinson DS, Snyder F. Longitudinal studies of the effect of monoamine oxidase inhibitors on sleep in man. *Psychopharmacologia (Berl)* 1969;15:236-244.
- Yamamoto K, Mamelak AN, Quattrochi J, Hobson JA. A cholinceptive desynchronized sleep induction zone in the anterodorsal pontine tegmentum: spontaneous and drug-induced neuronal activity. *Neuroscience* 1990; 39: 295-304.
- Zeitler JM, Buckmaster CL, Parker KJ, Hauck CM, Lyons DM, Mignot E. Circadian and homeostatic regulation of hypocretin in a primate model: implications for the consolidation of wakefulness. *J Neurosci* 2003;23:3555-3560.

APÉNDICE 1

A continuación se presentan los valores numéricos (expresados en medias y desviaciones estándar) para las variables poligráficas estudiadas bajo las diferentes condiciones.

VIGILIA

	Basal	Placebo	Venlafaxina 1	Venlafaxina 2	Venlafaxina 3
Número	7 (6.2)	4.7 (3.5)	13.1 (14.0)	10.5 (11.5)	3.4 (1.6)
Tiempo total (minutos)	37.7 (40.5)	34.5 (29.6)	144.8 (115.9)	31.9 (33.7)	29.2 (18.9)
Duración promedio (minutos)	8.4 (12.9)	8.2 (4.1)	15.8 (11.5)	3.3 (2.3)	9.7 (5.3)
Porcentaje	7.8 (8.4)	7.2 (6.1)	32.7 (27.0)	6.7 (7.1)	6.1 (3.8)

FASE UNO

	Basal	Placebo	Venlafaxina 1	Venlafaxina 2	Venlafaxina 3
Número	17.6 (7.9)	16.8 (7.6)	33.1 (23.7)	23.1 (8.9)	24.6 (10.7)
Tiempo total (minutos)	49.0 (58.6)	33.7 (44.1)	78.4 (43.8)	43.4 (14.3)	48.7 (22.9)
Duración promedio (minutos)	2.3 (1.9)	2.1 (0.9)	2.5 (0.8)	2.0 (0.7)	1.9 (0.4)
Porcentaje	10.4 (12.7)	7.1 (2.9)	16.9 (8.9)	9.0 (2.9)	10.2 (4.8)

FASE DOS

	Basal	Placebo	Venlafaxina 1	Venlafaxina 2	Venlafaxina 3
Número	21.6 (5.0)	22.6 (6.0)	29.3 (21.1)	27.0 (4.6)	27.2 (10.1)
Tiempo total (minutos)	177.2 (29.7)	195.9 (25.2)	152.9 (74.4)	258.9 (38.1)	246.8 (43.0)
Duración promedio (minutos)	8.4 (2.1)	9.3 (2.2)	6.8 (2.8)	9.7 (1.5)	10.6 (5.3)
Porcentaje	37.0 (6.5)	41.1 (5.3)	33.1 (15.2)	54.3 (7.8)	51.5 (8.2)

FASE DELTA

	Basal	Placebo	Venlafaxina 1	Venlafaxina 2	Venlafaxina 3
Número	5.8 (1.6)	7.0 (1.6)	5.0 (3.4)	6.8 (3.2)	4.2 (1.1)
Tiempo total (minutos)	116.0 (24.2)	107.3 (15.3)	66.4 (33.5)	72.5 (32.9)	63.6 (27.1)
Duración promedio (minutos)	21.5 (9.3)	15.8 (3.4)	19.7 (13.6)	12.4 (6.3)	15.2 (6.5)
Porcentaje	24.2 (5.3)	22.5 (3.1)	14.7 (7.6)	15.2 (7.0)	13.3 (5.6)

FASE de sueño MOR

	Basal	Placebo	Venlafaxina 1	Venlafaxina 2	Venlafaxina 3
Número	5.8 (2.7)	6.0 (1.3)	1.8 (2.2)	5.3 (3.6)	4.0 (1.7)
Tiempo total (minutos)	120.1 (35.9)	104.6 (21.8)	11.3 (20.8)	69.6 (55.6)	88.8 (27.3)
Duración promedio (minutos)	22.9 (8.7)	18.4 (1.7)	3.3 (3.9)	15.2 (8.9)	27.3 (12.3)
Porcentaje	24.9 (6.9)	21.9 (4.6)	2.4 (4.3)	14.6 (11.7)	18.6 (6.0)
Latencia corregida (minutos)	79.9 (34.5)	75.6 (28.6)	268.3 (144.6)	238.3 (107.7)	157.0 (35.7)

LATENCIA Y EFICIENCIA DE SUEÑO

	Basal	Placebo	Venlafaxina 1	Venlafaxina 2	Venlafaxina 3
Latencia de sueño (minutos)	33.1 (37.9)	21.2 (21.5)	52.7 (56.0)	23.9 (19.1)	19.1 (13.5)
Eficiencia de Sueño (%)	92.1 (8.4)	92.7 (6.1)	67.2 (23.5)	93.2 (7.1)	93.7 (3.9)