



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA “RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ”

**Relación entre los niveles séricos disminuidos de testosterona, el
cronotipo nocturno y los síntomas depresivos en pacientes con
trastorno depresivo mayor**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA

P R E S E N T A

ARMANDO CARVAJAL LOHR

TUTORA METODOLÓGICA

TUTORA TEÓRICA

DRA. MÓNICA FLORES RAMOS

DRA. CLAUDIA BECERRA PALARS

CIUDAD DE MÉXICO , 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer infinitamente a mi familia porque me han apoyado en toda mi vida y que sin ustedes la especialidad no hubiera sido llevadera. Gracias a mi papá por enseñarme la disciplina y que lo mejor que puedo hacer es perseguir mis sueños; a mi mamá por enseñarme a confiar en mí y que a todo le puedo sacar una enseñanza; a mi hermana Siria por enseñarme la responsabilidad y a ti te debo el que yo esté por concluir mi especialidad y por último a mi Nana, Papá Arturo y Mamá Tere, que el amor de los abuelos fue un gran pilar de soporte en este proceso.

Gracias a mis tutoras Dra. Mónica Flores y Dra. Claudia Becerra por la paciencia y por sus enseñanzas de la vida y de psiquiatría. A todos mis maestros y doctores que me ayudaron en mi formación.

Gracias a mi clúster (Ale, Mer, Adri, Kim, Irina, Enrique, Jorge, Edwin) por su apoyo, por estar en las buenas, no tan buenas y en las malas.

Gracias a todos mis amigos que han formado parte de este sueño y que me han acompañado día con día. Gracias Gaby y Susana por los días que compartimos viviendo juntos, por su apoyo y motivación para seguir adelante. Gracias Luis, Leonel, Lau y Andrea por escucharme, por las risas, por sus consejos, por los buenos y malos momentos y por ser mi familia en la CDMX.

Gracias a cada una de las personas que se quedaron en mi vida, a los viejos, a los nuevos, los que que llegaron para quedarse y a los que se fueron, porque sin el cúmulo de experiencias y enseñanzas que me dieron no sería la persona quien soy hoy.

ÍNDICE

1. Antecedentes.....	5
1.1 Depresión.....	5
1.1.1 Prevalencia mundial y en México.....	5
1.1.2 Criterios diagnósticos.....	6
1.1.3 Disregulación neuroendócrina.....	6
1.2 Cronotipo.....	8
1.3 Cronotipo y depresión.....	9
1.4 Testosterona.....	12
1.5 Relación de la testosterona y el sueño.....	12
1.6 Relación de la testosterona y la depresión.....	14
1.7 Relación entre la testosterona y el cronotipo.....	15
2. Metodología.....	19
2.1 Planteamiento del problema y justificación.....	19
2.2 Pregunta de investigación.....	20
2.3 Objetivos.....	20
2.3.1 Objetivo general.....	20
2.3.2 Objetivos particulares.....	20
2.4 Hipótesis.....	20
2.4.1 Hipótesis general.....	20
2.4.2 Hipótesis particular.....	20
3. Material y métodos.....	21
3.1 Tipo de estudio.....	21
3.2 Tamaño de la muestra.....	21
3.3 Población.....	22
3.3.1 Criterios de inclusión.....	22
3.3.2 Criterios de exclusión.....	22
3.3.3 Criterios de eliminación.....	22
4. Variables de estudio.....	23
5. Instrumentos y escalas de medición.....	23
5.1 Escala MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional.....	23
5.2 Escala Compuesta de Matutinidad.....	24
5.3 Escala de Depresión de Hamilton.....	24
6. Procedimiento.....	25
6.1 Diagrama de flujo.....	26
7. Análisis estadístico.....	27
8. Cronograma de actividades.....	27
9. Consideraciones éticas.....	28
10. Resultados.....	28
11. Discusión.....	39
12. Limitaciones y fortalezas.....	43
13. Conclusiones.....	44

14. Referencias.....	45
15. Anexos.....	56
15.1 Certificado del curso de bioética del National Institutes of Health (NIH)	56

1. Antecedentes

1.1 Depresión

El trastorno depresivo mayor es una patología heterogénea y de etiopatogenia multifactorial en donde distintos factores pueden actuar en diferentes niveles, por ejemplo, factores psicológicos, biológicos, genéticos y sociales (Möller et al., 2009). A pesar de existir criterios establecidos para realizar el diagnóstico, los signos y síntomas del cuadro clínico son variados y no se reproducen de manera exacta en las personas con depresión por lo que es necesario ampliar e integrar múltiples perspectivas.(Kendler KS, 2008)

La depresión tiene una heredabilidad del 37% en estudios de gemelos lo que significa que dos tercios de los factores involucrados en el desarrollo del trastorno depresivo mayor no puede ser explicado por una variabilidad genética (Kennedy, 2011).

1.1.1 Prevalencia mundial y en México

La depresión es un trastorno mental altamente prevalente a nivel mundial y se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad. Se estima que aproximadamente 340 millones de personas a nivel mundial padecen depresión y es responsable de un 12% de años totales vividos por discapacidad. Actualmente, el trastorno depresivo mayor ocupa el cuarto lugar de causas de discapacidad a nivel mundial (CJ Murray & Lopez, 1996) y para el año 2020 se encontrará en el segundo lugar.(Christopher Murray & Lopez, 1996).

En un estudio realizado por Medina-Mora y colaboradores en población mexicana, reportaron que la prevalencia a lo largo de la vida del trastorno depresivo mayor es del 7.2% y que aproximadamente un 20.4% de los mexicanos para la edad de 65 años habrán desarrollado un trastorno del estado del ánimo.(Medina-Mora et al., 2007)

1.1.2 Criterios diagnósticos

De acuerdo al Manual diagnóstico y estadístico en su quinta edición (DSM-5) (Psiquiatría, 2014), es necesario que se presenten cinco (o más) de los siguientes síntomas durante el mismo período de al menos dos semanas y representan un cambio del funcionamiento previo siendo al menos uno de los síntomas el estado de ánimo deprimido o pérdida de interés o de placer:

- 1.- Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día de manera subjetiva u objetiva.
- 2.- Disminución o pérdida del interés o del placer.
- 3.- Pérdida importante del peso sin hacer dieta o aumento de peso o disminución o aumento del apetito
- 4.- Insomnio o hipersomnia
- 5.- Agitación o retraso psicomotor (observable por parte de otros)
- 6.- Fatiga o pérdida de energía
- 7.- Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada
- 8.- Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse o para tomar decisiones
- 9.- Pensamientos de muerte recurrentes, ideas suicidas recurrentes, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

Nota B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento

Nota C. El episodio no se atribuye a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

Nota D. El episodio de depresión mayor no se explica por otro trastorno mental.

Nota E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco

1.1.3 Disregulación neuroendócrina

El trastorno depresivo mayor tiene una etiología multifactorial de la interacción del medio ambiente y factores genéticos. Se han propuesto varias hipótesis para tratar de esclarecer el origen de este trastorno complejo. Una de estas hipótesis es la hipótesis inflamatoria en el desarrollo de un cuadro depresivo que enfatiza una disfunción neuroinmunológica con una activación del sistema inmune. Algunos sujetos con trastorno depresivo mayor presentan una alteración en el sistema inmune consistente en niveles aumentados de citosinas proinflamatorias que se asocia que causan cambios en el estado de ánimo, fatiga, ansiedad, alteraciones en el sueño, anhedonia y disfunción cognitiva. (Zunszain et al., 2013)

Situaciones que propicien estrés en las personas pueden influir en algunas vías biológicas. La incapacidad para regresar a la actividad previa a que se presentara el estrés se presenta en algunos pacientes deprimidos y se ha encontrado que el estrés psicológico o fisiológico aumenta las concentraciones séricas de glucocorticoides (Raison & Miller, 2003). El estrés activa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) lo que conlleva a una liberación de glucocorticoides en el torrente sanguíneo (Möller-Leimkühler, 2010). En los casos de depresión severa, el eje HPA está hiperactivado y hay una disregulación del sistema nervioso autónomo (SNA) (Raison & Miller, 2003).

Existen diferencias biológicas entre hombres y mujeres que influyen en la respuesta a los glucocorticoides que son importantes para regular las citocinas. Se demostró que la sensibilidad a los hombres a los glucocorticoides se incrementó una hora después del estrés y en las mujeres disminuyó. Se dice que los esteroides sexuales pudieran regular el eje HPA y se propone que las citocinas intervienen en las alteraciones en el sueño que se encuentran en la depresión (Motivala et al., 2005). Una explicación a esto pudiera ser a través de la propuesta que la depresión tiene un componente inflamatorio y que la falta de sueño puede ser una fuente de estrés (Irwin, 2002).

La secreción de testosterona está estrechamente relacionada con los ciclos del sueño con picos de secreción que ocurren antes o después del sueño REM (Megan Hastings Hagenauer, King, et al., 2011). El tener un sueño fragmentado o insuficiente bloquea el incremento nocturno de la testosterona (Megan H. Hagenauer & Lee, 2008, 2011; Megan Hastings Hagenauer, Ku, et al.,

2011). Existen diferentes posturas ante esto y hasta la actualidad la evidencia es inconsistente y contradictoria.

Asimismo, se propone que las mujeres tienen más alteraciones en el sueño que los hombres y generalmente reportan una pobre calidad en el sueño en distintas etapas de la vida lo que a su vez conlleva a una mayor prevalencia de insomnio y/o percepción de un sueño poco reparador (Kitamura et al., 2010).

La percepción de una pobre calidad de sueño se correlaciona con niveles mayores de ansiedad, estar más al pendiente de los despertares durante la noche que interrumpen la continuidad del sueño, perjudica de manera negativa la salud mental, ocasiona distrés psicológico y estados emocionales negativos. (Lemola et al., 2013; Simor et al., 2015)

Selvi y colaboradores demostraron que los individuos con cronotipo nocturno reportaron de manera subjetiva una pobre calidad de sueño (Selvi et al., 2010). También estos individuos son más propensos a desajustes de su ritmo circadiano debido a que tienen diferencias en el horario para dormir en los días libres y de trabajo que conlleva considerablemente a menos horas de sueño y por ende tienen que compensar estas horas de sueño en sus días libres (Wittmann et al., 2006).

La mala percepción en la calidad del sueño a largo plazo perjudica el procesamiento emocional de la información (Soffer-Dudek et al., 2011) y predice un afecto negativo diurno. (McCrae et al., 2008; Simor et al., 2015)

1.2 Cronotipo

Los ritmos circadianos en los humanos se encuentran en funciones biológicas y en aspectos conductuales, desde la secreción hormonal y la temperatura corporal y el ciclo sueño-vigilia y socialización (Kivelä et al., 2018). Los ritmos circadianos son ritmos intrínsecos, biológicos y periódicos que abarcan alrededor de 24 horas y están regulados por el “reloj circadiano” que se localiza en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (Jeong et al., 2015). Este ritmo influye en distintas funciones del ser humano como el sueño, la actividad y el apetito. Asimismo, la

temperatura corporal, la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y los niveles hormonales muestran una periodicidad definida en un ciclo de aproximadamente 24 horas (Hidalgo et al., 2009). Estas variaciones fisiológicas están determinadas por “Zeitgebers” que son señales ambientales que indican la hora del día, siendo la más importante la luz del día (Van den Berg et al., 2018). La preferencia por realizar las actividades en un horario especial del día y para dormir se denomina cronotipo y está asociada con el bienestar intrínseco. Existen tres tipos de cronotipo: el matutino, el intermedio y el vespertino. Los individuos de cronotipo matutino son aquellos que prefieren ser activos por la mañana y los nocturnos los que prefieren realizar sus actividades en un horario nocturno. Esta diferencia interindividual se ha asociado con ciclos endógenos como la secreción de melatonina y la temperatura corporal (Mongrain & Dumont, 2007).

Los individuos con preferencia por realizar sus actividades por la mañana (cronotipo matutino) tienen una preferencia por dormir y despertar temprano y tienen un mejor rendimiento mental y físico en la primera parte del día. En contraste, los individuos con cronotipo nocturno son aquellos que se les dificulta despertar temprano por la mañana, funcionan mejor en la última parte del día y llegan a su máximo funcionamiento por la noche, durmiendo y despertando más tarde (Simor et al., 2015).

Aproximadamente el 40% de la población adulta se puede clasificar en el cronotipo matutino y en el nocturno, mientras que el resto (el 60%) se encuentra en el continuum entre ambos. La diferencia entre ambos cronotipos se encuentra en rasgos de personalidad, hábitos y estilos de vida. La evidencia actualmente sugiere que la preferencia por cronotipo puede afectar el funcionamiento biológico y psicológico no solamente en salud si no también en enfermedad (Hidalgo et al., 2009).

1.3 Cronotipo y depresión

Existe evidencia en la literatura de la asociación entre los trastornos del estado de ánimo, abuso de sustancias, alteraciones en el sueño y las alteraciones en el ciclo circadiano (Jeong et al., 2015). Las anomalías circadianas subyacentes se relacionan con las alteraciones en el ciclo sueño-vigilia. Esto podría explicar la alta comorbilidad entre la depresión y el insomnio. Siendo este último un criterio diagnóstico para el trastorno depresivo mayor.

Existe evidencia que apoya estas anomalías: la mejoría de los síntomas afectivos en los pacientes en tratamiento con fototerapia, la asociación entre el tiempo de la luz y el cambio de fase y las alteraciones en la familia de los genes NPAS2 que está implicada en la generación del ritmo circadiano en el trastorno con patrón estacional y controles sanos (Ashman et al., 1999).

En un estudio transversal realizado por Hidalgo y colaboradores donde evaluaron a 200 sujetos sanos y al tipo de cronotipo que pertenecían, encontraron una asociación entre el cronotipo nocturno y un mayor riesgo de presentar síntomas depresivos de intensidad moderada a pesar de haber excluido a aquellos sujetos que cumplían criterios para depresión utilizando la escala Montgomery-Åsberg (Hidalgo et al., 2009). De igual modo, este grupo de autores reportó que aquellas personas que tienen un cronotipo de predominio nocturno tienen un mayor riesgo de desarrollar trastorno depresivo mayor.

En otro estudio realizado por Merikanto y colaboradores en el que evaluaron a 10,503 de finlandeses encontraron que el tener un cronotipo nocturno aumenta el riesgo de padecer depresión (Merikanto et al., 2015). En personas deprimidas, aquellos que pertenecen al cronotipo nocturno tienden a tener síntomas más severos, mayor riesgo suicida, peor funcionamiento en su vida diaria y presentar más síntomas ansiosos (Kivelä et al., 2018).

Entre ambos cronotipos existen diferencias en el temperamento y carácter (Ana Adan et al., 2012), en el tipo de pensamiento (Wittmann et al., 2006) o en la creatividad (Cavallera & Giampietro, 2007). En población adolescente, aquellos con cronotipo nocturno han demostrado que tienen mayores problemas en relación con la regulación de sus emociones y conducta (Lester, 2015).

El cronotipo nocturno se ha asociado a una menor respuesta al sistema de recompensa y afecto negativo (Hasler et al., 2010), empeoramiento de los síntomas por la noche lo que puede propiciar a estados depresivos más duraderos y peor regulación afectiva (Hasler et al., 2010; Watts & Norbury, 2017), una tendencia a ser más autocríticos (Antypa et al., 2017) y mayor rumiación en sus pensamientos (Antypa et al., 2017) lo que pudiera conllevar al desarrollo de la depresión.

Simor y colaboradores realizaron un estudio donde evaluaron a 756 individuos y aplicaron diversas escalas con el objetivo de evaluar las alteraciones en el sueño y la relación entre cronotipos y problemas de salud mental (Simor et al., 2015). Encontraron que el cronotipo nocturno por sí solo es un factor de riesgo independiente de la emocionalidad negativa al controlar variables como edad, género, alteraciones circadianas y quejas en el sueño. Este grupo de autores concluyó que una relación única del cronotipo y la asociación con problemas mentales continúa siendo poco probable por lo que proponen que existen otros factores biológicos, psicológicos o sociales que puedan contribuir a la vulnerabilidad emocional entre ambos cronotipos.

Gaspar y colaboradores realizaron un estudio con el fin de evaluar si el cronotipo impactaría en la presentación clínica de los episodios depresivos y la calidad de sueño (Gaspar-Barba et al., 2009). En una muestra de 100 pacientes pertenecientes al área de servicios de clínicos del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”. El diagnóstico de depresión se realizó con la Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI). Aplicaron la escala de depresión de Hamilton (HRSD), el cuestionario de matutinidad-vespertinidad, la escala de somnolencia de Epworth, la Escala Atenas de Insomnio y el Índice de Calidad del sueño de Pittsburgh. Los autores reportaron que aquellos con cronotipo nocturno tuvieron una mayor puntuación en la HRSD en los ítems de actividad y trabajo y en los síntomas paranoides. Asimismo, reportaron una mayor puntuación en los síntomas de ansiedad proponiendo que existen factores hormonales en común entre la ansiedad y la depresión que podrían jugar un rol importante en el paciente deprimido con cronotipo nocturno. Los autores concluyen que los cronotipos podrían influir en las características de los episodios depresivos siendo más severo en aquellos pacientes con cronotipo de predominio nocturno (Gaspar-Barba et al., 2009)..

Druiven y colaboradores realizaron un estudio longitudinal con una cohorte de 1701 pacientes partiendo de la premisa que si bien se ha estudiado la relación del cronotipo y los trastornos depresivos y ansiosos, no se ha estudiado si el cronotipo podría ser predictor de un curso persistente de estos padecimientos psiquiátricos (Druiven et al., 2019). Reportaron que no existe una asociación entre el cronotipo nocturno como un factor predictor con la persistencia de un trastorno depresivo o ansioso a dos y cuatro años de seguimiento. El grupo de autores propone que el cronotipo no puede ser considerado como una herramienta clínica para la predicción de que estos

trastornos psiquiátricos persistan pero no mencionan si existió una relación entre el cronotipo y los síntomas depresivos en pacientes con dichos trastornos.

1.4 Testosterona

Debido a una etiología multifactorial de la depresión y debido a la morbilidad asociada a la misma se han expandido los estudios de este trastorno psiquiátrico altamente prevalente en la población mundial por lo que se han propuesto múltiples etiologías siendo una de ellas el rol de las hormonas en los trastornos del estado de ánimo. Se ha propuesto que las hormonas sexuales tienen un papel importante debido a una mayor prevalencia de la depresión en mujeres que en hombres y por esto se ha propuesto un rol terapéutico de la testosterona en la depresión.

La testosterona se produce en los testículos en los hombres y en las mujeres en las glándulas suprarrenales y en los ovarios. Tiene funciones gonadales y algunos efectos a nivel de sistema nervioso como unión a receptores intracelulares, modula canales iónicos y se liga a receptores de neurotransmisores. También se propone un rol en el desarrollo cerebral y neuroplasticidad.(Ebinger et al., 2009).

1.5 Relación de la testosterona y el sueño

Las consecuencias de las alteraciones del sueño difieren entre hombres y mujeres, siendo el insomnio más prevalente en mujeres que en hombres y diversos estudios indican que las mujeres en la población general evalúan su calidad del sueño peor que en los hombres (Campbell et al., 1989; Kische et al., 2016) lo que con lleva a una mayor prescripción de fármacos para conciliar el sueño en las mujeres que en los hombres (Sandlund et al., 2016). Sin embargo, cuando se mide el sueño a través de una polisomnografía las mujeres tienen una mejor calidad de sueño que los hombres (Bixler et al., 2009; Goel et al., 2005).

Las alteraciones del sueño relacionadas con la edad y los ritmos circadianos se reportan en un 35% en población general entre los cuarenta y sesenta años de edad (Phillips & Mannino, 2005). A medida que la población mundial está creciendo y se proyecta que en futuros años habrá más

población de la tercera edad, es importante entender las diferencias del sexo, los ritmos circadianos y sus interacciones con el envejecimiento sano.

Los cambios en la organización del sueño se observan en personas con problemas de salud, como efectos secundarios del medicamento, en trastornos del sueño y en población que no tienen algún trastorno médico o psiquiátrico diagnosticado. En la adultez, la edad se asocia con menor duración del sueño y despertares más frecuentes durante la noche (Klerman et al., 2004).

La secreción de testosterona en hombres presenta fluctuaciones diurnas con un pico en su concentración plasmática al despertar seguido de una disminución durante el día (Albertsson-Wikland et al., 1997; Marrama et al., 1982). En adultos hombres jóvenes, las concentraciones séricas de testosterona alcanzan su pico máximo durante el sueño, este pico se reportó al despertar, independientemente si duermen durante el día o durante la noche (Jensen et al., 2016).

Leproult y Van Cauter realizaron un estudio para evaluar la relación de la testosterona con la privación del sueño (Leproult & Van Cauter, 2011). El sueño fue privado de cinco a ocho horas y encontraron una reducción de entre un 10% y un 15% de los niveles séricos de testosterona. Los autores proponen que la reducción sérica de los niveles de testosterona se asocia con poca energía, disminución de la libido, poca concentración y mayor somnolencia, mismos síntomas que pueden ser producidos por la falta de sueño en individuos sanos. Estos resultados fueron corroborados por otros dos estudios realizados en población sana (Rabat et al., 2016; Schmid et al., 2012).

A partir de los 30 y 40 años, existe una reducción gradual de 1 al 2% por año de la producción de testosterona en los hombres (Feldman et al., 2002). Los cambios en el sueño también empiezan a esta edad lo que podría sugerir una interacción de la testosterona y el sueño en el envejecimiento. Diversos estudios han encontrado que a partir de los 40 años de edad, los niveles disminuidos de testosterona se asocian con una pobre calidad del sueño, disminución de los episodios de sueño REM, mayor latencia del primer período de sueño REM y despertares intermitentes (Penev, 2007a; Schiavi et al., 1992; Veldhuis et al., 2000) y también se reportó en la literatura que los niveles elevados de testosterona en población adulta se asocian con más horas de sueño (Auyeung

et al., 2015). Los resultados sugieren que conforme los hombres envejecen, una pobre calidad de sueño podría asociarse con una menor concentración sérica de testosterona.

1.6 Relación de la testosterona y la depresión

El hipocampo, una estructura cerebral con altos niveles de receptores de andrógenos, juega un rol crucial en la depresión y se ha reportado una disminución en el volumen del hipocampo en la depresión (McHenry et al., 2014). Los antidepresivos han demostrado que aumentan el volumen del hipocampo lo que con lleva a una mejoría de los síntomas afectivos (McHenry et al., 2014). Se ha demostrado que la testosterona tiene un efecto parcial sobre la neuroplasticidad del hipocampo (Ebinger et al., 2009) y esto podría explicar la mejoría del estado afectivo en pacientes deprimidos.

En hombres con hipogonadismo se ha encontrado una relación entre los niveles de testosterona, trastornos de ansiedad y depresión. Esta población de estudio tiene una mayor prevalencia de trastornos de ansiedad y depresión al compararlos con personas quienes tienen niveles de andrógenos en parámetros normales. Es interesante el grupo de hombres con hipogonadismo y con comorbilidad con virus de la inmunodeficiencia humana que los síntomas depresivos mejoran con la administración de testosterona exógena (Baumgartner et al., 1990; Penev, 2007a; Rabkin et al., 2000). En cuanto a la mejoría de los síntomas depresivos con la administración de testosterona exógena, las conclusiones de los estudios realizados han sido contradictorias (Kanayama et al., 2007; Kenny et al., 2004; McHenry et al., 2014; Wang et al., 1996; Zarrouf et al., 2009)

Existe evidencia que los niveles de testosterona están disminuidos en pacientes deprimidos al compararlo con individuos no deprimidos, en depresión grave y depresión resistente al tratamiento (Baischer et al., 1995; Burris et al., 1992; Sachar et al., 1973).

Ford y colaboradores realizaron un estudio longitudinal y prospectivo en una cohorte de 3179 hombres de la tercera edad sin síntomas depresivos clínicamente significativos al comienzo del estudio (Ford et al., 2016). El objetivo principal fue determinar si los niveles séricos disminuidos de testosterona, dehidrotestosterona y estradiol se asocian con el desarrollo de síntomas depresivos. En aproximadamente 10 años, 135 hombres desarrollaron depresión y los autores

reportaron que solamente el nivel sérico total de testosterona se asocia con la incidencia de depresión.

Oulis y colaboradores realizaron un estudio con el objetivo de comparar los niveles de testosterona y dehidroepiandrosterona (DHEA) en mujeres con diagnóstico de depresión con niveles altos (puntuación mayor de 24 puntos en la escala de ansiedad de Hamilton) y con niveles bajos de ansiedad (puntuación igual o menor de 24 puntos en la escala de ansiedad de Hamilton) (Oulis et al., 2014). Los autores midieron los niveles séricos de andrógenos en una muestra de 38 mujeres deprimidas y las compararon con un grupo control de 65 mujeres y reportaron una disminución en los niveles séricos de testosterona y DHEA entre el grupo de mujeres deprimidas y el grupo control. También reportan una diferencia estadísticamente significativa en la disminución en los niveles séricos de testosterona en pacientes deprimidas con mayores niveles de ansiedad que las que reportan niveles bajos de ansiedad (Oulis et al., 2014).

Miller y colaboradores realizaron un ensayo abierto con dosis bajas (300 mcg/día) transdérmica de testosterona como potenciador en nueve mujeres con depresión resistente al tratamiento (Miller et al., 2009). A dos semanas de seguimiento, reportaron una disminución significativa en la puntuación de la escala de depresión Montgomery-Asberg, misma mejoría que se mantuvo después de ocho semanas de terapia. Futuros estudios aleatorizados y controlados se necesitan para sustentar el uso de testosterona como coadyuvante en el manejo de depresión resistente al tratamiento en mujeres.

Kumsar y colaboradores midieron los niveles séricos de testosterona total, albumina y globulina fijadora de hormonas sexuales en 52 mujeres de 25 a 46 años de edad con diagnóstico de depresión y los compararon con 30 mujeres del mismo rango de edad (Kumsar et al., 2014). Los autores reportaron que la media de testosterona total en el grupo de casos era menor que en el grupo control y que la media aumentó después de seis semanas de manejo farmacológico con sertralina 50 mg/día. Los cambios observados en el estudio sugieren que la testosterona podría tener un papel importante en la depresión.

1.7 Relación entre la testosterona y el cronotipo

Los ritmos circadianos regulan aspectos de la reproducción. En mamíferos, el sistema reproductivo está controlado por las hormonas en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. El hipotálamo libera la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRh) con un patrón pulsátil. La GnRh actúa sobre un grupo de células localizadas en la adenohipófisis las cuales liberan gonadotropinas como la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículoestimulante (FSH). El esteroide primario producido por los testículos son los andrógenos (p. Ej, testosterona y dehidrotestosterona) y el principal esteroide producido por los ovarios son los estrógenos (p.ej, estradiol) y las progestinas (progesterona). Hombres y mujeres producen las tres hormonas previamente mencionadas y sus precursores. Estas hormonas regulan su propia producción mediante un mecanismo de retroalimentación positiva o negativa (McHenry et al., 2014).

Entre los factores biológicos relacionados con los cronotipos, la edad y el sexo muestran un efecto robusto (K. S. Jankowski, 2015). Al entrar a la pubertad, comienza un cambio brusco hacia la vespertinidad (Roenneberg et al., 2004), que alcanza su punto máximo al final de la adolescencia, seguido de un cambio constante hacia la matutinidad a medida que ocurre el proceso de envejecimiento. La pubertad es también el momento en que aparecen las características sexuales y se reporta que los hombres están más inclinados a la noche que las mujeres, lo que disminuye alrededor de la menopausia. (K. S. Jankowski, 2015)

El cambio descrito por autores en distintas etapas de la vida del ser humano lleva a la hipótesis de que las hormonas reproductivas podrían ser un factor que pueda mediar estos cambios.

Peplonska y colaboradores realizaron un estudio con el objetivo de investigar la asociación en mujeres con trabajo de tipo nocturno rotatorio y las concentraciones sanguíneas de estradiol, testosterona y sulfato de dehidroepiandrosterona (Peplonska et al., 2016). La población de estudio fueron 345 enfermeras premenopaúsicas y 187 enfermeras postmenopaúsicas de las cuales 263 mujeres trabajaban en el horario nocturno rotatorio y 269 mujeres trabajaban en horario matutino. Utilizaron el Cuestionario de Horne-Ostberg para evaluar el cronotipo en las participantes. No encontraron resultados estadísticamente significativos en los niveles de DHEA y testosterona pero reportaron una asociación positiva y estadísticamente significativa en los niveles séricos de

estradiol y el trabajo nocturno, la frecuencia en el número de noches que trabajaban y las horas de trabajo en las participantes con cronotipo matutino solamente (Peplonska et al., 2016). Los autores proponen que las personas de cronotipo matutino pueden afectarse por trabajar por la noche pero hasta la actualidad no hay un consenso de cual de los dos cronotipos es más vulnerable. El mecanismo exacto del porqué las hormonas esteroideas pueden aumentar debido al trabajo nocturno es un objeto de estudio y agregan que el trabajar de noche y la luz artificial en la noche puede afectar la fisiología humana alterando los ritmos circadianos modificando a otras hormonas (Peplonska et al., 2016).

Randler y colaboradores propusieron que el cronotipo podría estar relacionado con los cambios en los niveles de testosterona libre en hombres (Randler et al., 2012). Aplicaron la escala compuesta de matutinidad (ECM) en una muestra de 108 estudiantes universitarios sanos y tomaron muestra de saliva para medir los niveles de testosterona libre en un horario de 08:00 a 09:00 horas con la intención de evadir factores ambientales y circadianos. Las concentraciones de testosterona en saliva se correlacionan con la concentración sérica de testosterona. Los autores reportaron que no hubo una correlación entre la edad y la testosterona ni la edad con la puntuación total de la ECM. Los resultados sugieren que el cronotipo en los hombres podría estar influenciado por la testosterona y que un mayor nivel de testosterona en hombres se relaciona más con el cronotipo nocturno.

Maestriepieri realizó un estudio en 501 estudiantes aparentemente sanos para investigar si el cronotipo nocturno se asocia con una mayor tendencia a tomar riesgos y niveles elevados de testosterona y cortisol (Maestriepieri, 2014). El autor partió de que existe una diferencia de sexo entre ambos cronotipos y las hormonas sexuales y propone que las mujeres con cronotipo nocturno tendrán una concentración de testosterona y cortisol en saliva similar a los hombres con cronotipo nocturno y diferirá de la concentración de testosterona y cortisol en saliva en mujeres de cronotipo matutino. El autor no encontró diferencia significativa en los niveles de testosterona en saliva en mujeres de cronotipo nocturno y matutino pero sí reportó una diferencia significativa en los niveles de cortisol entre ambos cronotipos. Los resultados son distintos a los expuestos por (Randler et al., 2012).

Jankowski y colaboradores realizaron un estudio con 239 participantes de ambos sexos (n=124 hombres y 115 mujeres) con el objetivo de evaluar la relación de la testosterona, DHEA y progesterona con el cronotipo y evaluar si existe una relación entre el jetlag social y la pérdida de sueño y las hormonas sexuales previamente comentadas (Konrad S. Jankowski et al., 2019). Los autores mencionan que el jetlag social y la pérdida de sueño son dos variables relacionadas con el cronotipo y el sueño. El jetlag social es un fenómeno que surge entre la preferencia biológica de dormirse tarde y las actividades matutinas que la sociedad impone (como trabajar, visitar y cuidar a la familia, trabajo, entre otras).

Al controlar variables como pérdida de sueño, el jetlag social, la edad y la carga de trabajo, los hombres con cronotipo nocturno tienen mayores niveles de testosterona que los hombres con cronotipo matutino (correlación positiva), los hombres con mayor pérdida de sueño tienen menores niveles de testosterona total que los hombres con menor pérdida de sueño (correlación negativa) y los hombres con mayor pérdida de sueño tienen menores niveles de DHEA al compararlos con hombres con menor pérdida de sueño (correlación negativa) (Konrad S. Jankowski et al., 2019).

Los resultados en cuanto a la relación entre un mayor nivel de testosterona y el cronotipo nocturno van acorde a lo expuesto por Randler y colaboradores (Randler et al., 2012). Los autores comentan que el hecho de que no haya asociación entre el cronotipo y el DHEA en hombres sugiere que el cronotipo podría no depender de esteroides no específicos de sexo (Konrad S. Jankowski et al., 2019). En este estudio no encontraron asociaciones en mujeres entre el cronotipo y los niveles de hormonas analizadas, al igual que en el estudio de Maestriperi, que concluyó que no encontró asociación entre los niveles de testosterona y el cronotipo (Maestriperi, 2014). Una posible explicación es que el nivel de testosterona en la mayoría de las mujeres es tan bajo que no afecta el sueño ni el despertar.

Hasta la fecha, de acuerdo a la bibliografía consultada, los estudios que intentan demostrar la relación de los niveles de testosterona y el cronotipo en seres humanos han reportado resultados contradictorios lo que podría explicarse por la metodología utilizada. De tal manera que evaluar dicha relación de manera propositiva podría ayudar esclarecer la relación entre hormonas gonadales y cronotipo.

2 Metodología

2.1 Planteamiento del problema y justificación

La depresión es un trastorno mental de etiología multifactorial donde hasta la actualidad múltiples investigaciones se han realizado con la intención de esclarecer factores que pueden contribuir a la patogénesis.

En la actualidad, la cronobiología es un área de investigación clínica prometedora, sobre todo debido a que el sueño se asocia a una disfunción grave en los pacientes que repercute en la calidad de vida de las personas.

El rol de las hormonas en la etiología de los trastornos afectivos también se ha estudiado de varios años en virtud de que la prevalencia de dichos trastornos difiere de acuerdo al sexo. Particularmente, la testosterona parece jugar un papel importante en la presencia de síntomas depresivos tanto en hombres como en mujeres.

Las alteraciones en el sueño son más comunes conforme las personas envejecen, y se ha observado que existe una relación entre las alteraciones en el sueño y los niveles séricos de testosterona.

La influencia de las hormonas gonadales sobre el cronotipo se ha estudiado poco pese a la evidencia que existe de una probable relación entre ambos. En una sociedad donde la tendencia apunta hacia una mayor población de la tercera edad en los próximos años y ante la evidencia de que los niveles séricos de testosterona disminuyen de manera paulatina en el envejecimiento de los seres humanos y que se ha reportado un probable rol de las hormonas sexuales en la depresión, sobre todo su influencia en las alteraciones del sueño – siendo este síntoma un criterio diagnóstico para la depresión y que se relaciona con una alta disfunción – es importante comprender los factores biológicos subyacentes de los ritmos circadianos con el fin de aumentar el conocimiento de los trastornos afectivos y finalmente mejorar los tratamientos y la calidad de vida de los pacientes.

La relación entre el cronotipo y la testosterona se ha estudiado poco y la escasa evidencia que existe es contradictoria, por lo que partiendo de la influencia de la testosterona en los trastornos afectivos y sobre las alteraciones en el sueño, de la evidencia reportada de que el cronotipo nocturno presenta alteraciones en el sueño e influye en el pronóstico y la severidad de la depresión, el presente trabajo propone evaluar la relación entre los niveles séricos de testosterona, el cronotipo nocturno y los síntomas depresivos en pacientes con diagnóstico de depresión proponiendo que podría existir una correlación de estas tres variables.

2.2 Pregunta de investigación

¿Existirá alguna relación entre los niveles séricos disminuidos de testosterona, el cronotipo nocturno y los síntomas depresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor?

2.3 Objetivos

2.3.1 Objetivo General

- Evaluar la relación entre los niveles séricos disminuidos de testosterona, el cronotipo nocturno y los síntomas depresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor.

2.3.2 Objetivos Particulares

- Evaluar la relación entre el cronotipo nocturno y niveles séricos disminuidos de testosterona en pacientes con trastorno depresivo mayor.
- Evaluar la relación de los niveles disminuidos de testosterona sérica y los síntomas depresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor.
- Evaluar la relación entre el cronotipo nocturno y los síntomas depresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor.

2.4 Hipótesis

2.4.1 Hipótesis General

- Existirá una relación entre niveles séricos disminuidos de testosterona, el cronotipo nocturno y los síntomas depresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor.

2.4.2 Hipótesis Particular

- Existirá relación entre el cronotipo nocturno y los niveles séricos disminuidos de testosterona en pacientes con trastorno depresivo mayor.
- Existirá relación entre los niveles séricos disminuidos de testosterona y los síntomas depresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor.
- Existirá relación entre el cronotipo nocturno y los síntomas depresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor.

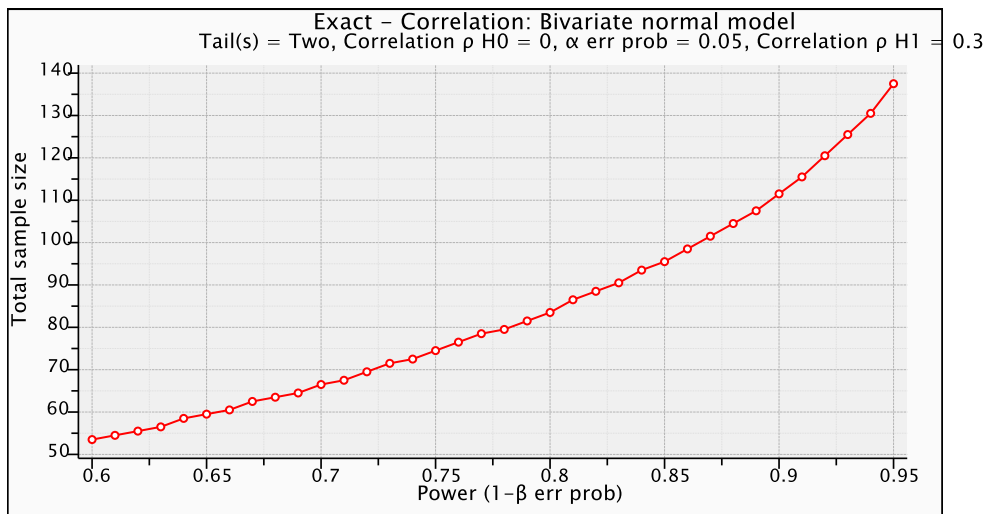
3 Material y métodos

3.1 Tipo de estudio

Según la clasificación de Feinstein, se trató de un estudio de tipo observacional, descriptivo y transversal (Feinstein, 1985).

3.2 Tamaño de la muestra

De acuerdo a un análisis de correlación bivariada, de dos colas y considerando una correlación de H1 de 0.3, la muestra requerida es de 138 sujetos. Se consideró alpha 0.05, con poder de 0.95.



3.3 Población

3.3.1 Criterios de inclusión

1. Hombres y mujeres
2. Edad entre 18 y 65 años de edad
3. Pacientes del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” que cumplan criterios diagnósticos según el DSM-IV para trastorno depresivo mayor. Diagnóstico de depresión mayor de acuerdo a la entrevista estructurada MINI.
4. Pacientes con puntuación total de Hamilton mayor a 12 puntos.

3.3.2 Criterios de exclusión

1. Pacientes que se encuentren en tratamiento con valproato de magnesio.
2. Pacientes con consumo activo de anabólicos.
3. Pacientes con diagnóstico de VIH.
4. Pacientes con trastorno del desarrollo intelectual moderado a severo.
5. Pacientes que utilicen anticonceptivos hormonales o embarazadas.
6. Pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar tipo I o tipo II, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno obsesivo-compulsivo o la presencia de síntomas psicóticos.
7. Trastorno por consumo de sustancias grave (excepto nicotina),

3.3.3 Criterios de eliminación

1. Pacientes que después de haber dado su consentimiento para formar parte de la investigación soliciten su exclusión del mismo.
2. Pacientes que llenen los cuestionarios con datos inconsistentes.

4 Variables de estudio

VARIABLES	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
Variables demográficas		
Sexo	Nominal dicotómica	Femenino (F) o Masculino (M)
Estado civil	Nominal policotómica	Soltero/a (S), casado/a (C), unión libre (UL), viudo/a (V), divorciado/a (D)
Ocupación	Nominal policotómica	Desempleado, empleado, estudiante o ama de casa
Escolaridad	Continua	Años de estudio
Edad	Continua	Edad cronológica en años
Nivel socioeconómico	Ordinal	Alto – Medio – Bajo
Variables Clínicas		
Niveles séricos de testosterona	Intervalar	ng/mL
Puntuación total de Escala de Matutinidad Compuesta	Intervalar	≤ 21 = nocturno 22 – 39 = intermedio ≥40 = matutino
Escala MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional	Dicotómica	Presencia o ausencia de un episodio depresivo mayor.

5 Instrumentos y escalas de medición

5.1 Escala MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional

La MINI es una entrevista diagnóstica estructurada de breve duración que explora los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV y la CIE-10 que tiene una puntuación de validez y confiabilidad aceptablemente alta. Previo a que se aplique, se informa al paciente que se realizará una entrevista clínica que es más estructurada de lo usual, en el cual se le harán preguntas precisas sobre sus problemas psicológicos y las cuales requieren unas respuestas de sí o no.

La MINI está dividida en módulos, identificados por letras, cada uno correspondiente a una categoría diagnóstica. Al comienzo de cada módulo (con excepción del módulo de los trastornos psicóticos) se presentan en un recuadro gris, una o varias preguntas “filtro” correspondiente a los

principales criterios diagnósticos del trastorno. Al final de cada módulo, una o varias casillas diagnósticas, permiten al clínico indicar si se cumplen los criterios diagnósticos.

Al final de cada módulo, una o varias casillas diagnósticas permiten al clínico se cumplen o no los criterios diagnósticos. (Sheehan et al., 1998)

5.2 Escala Compuesta de Matutinidad

La Escala Compuesta de Matutinidad (ECM) es una escala realizada por Smith y colaboradores en 1989 con el fin de conseguir una medida de la matutinidad fiable y válida que precisa la tipología circadiana de cada individuo. La validación de su versión al español fue realizada por Adan y colaboradores (A. Adan et al., 2005). La ECM en su versión en español tiene un alfa Cronbach de 0.87. La ECM comparte la mayor parte de las propiedades psicométricas de otras versiones de la ECM y se puede utilizar en personas que hablen español.

La ECM es una escala formada por 13 ítems con formato de respuesta Likert. La escala de respuesta es de cuatro puntos, excepto tres de los ítems que tienen un formato de respuesta de cinco puntos. Cinco de los elementos de la escala hacen referencia a diferentes horas del día. La puntuación obtenida a partir de la suma de los ítems oscila entre 13 y 55 puntos. Los sujetos con puntuación menor o igual a 21 se clasifican como tipo nocturno y aquellos con puntuación mayor o igual a 40 se clasifican de predominio matutino y los individuos con puntuación entre 22 y 39 se clasifican como de tipo intermedio (A. Adan et al., 2005)

5.3 Escala de Depresión de Hamilton

La escala de depresión de Hamilton (HDRS) es una escala heteroaplicada diseñada para ser utilizada en pacientes diagnosticados previamente de depresión con el objetivo de evaluar cuantitativamente la gravedad de los síntomas, valorar los cambios del paciente deprimido, es más sensible para la evaluación de los síntomas de depresión y resulta más específico que los autoregistros de pacientes y se puede utilizar en población hospitalizada o ambulatoria (Bobes et al., 2003; Hamilton, 1967). La validación de la versión al español se realizó por Ramos Brieua (Ramos-Brieua, 1988) y existe una versión original con 21 ítems y una versión reducida de 17 ítems.

Cada ítem tiene tres a cinco posibles respuestas, con una puntuación de 0-2 o de 0-4 respectivamente.

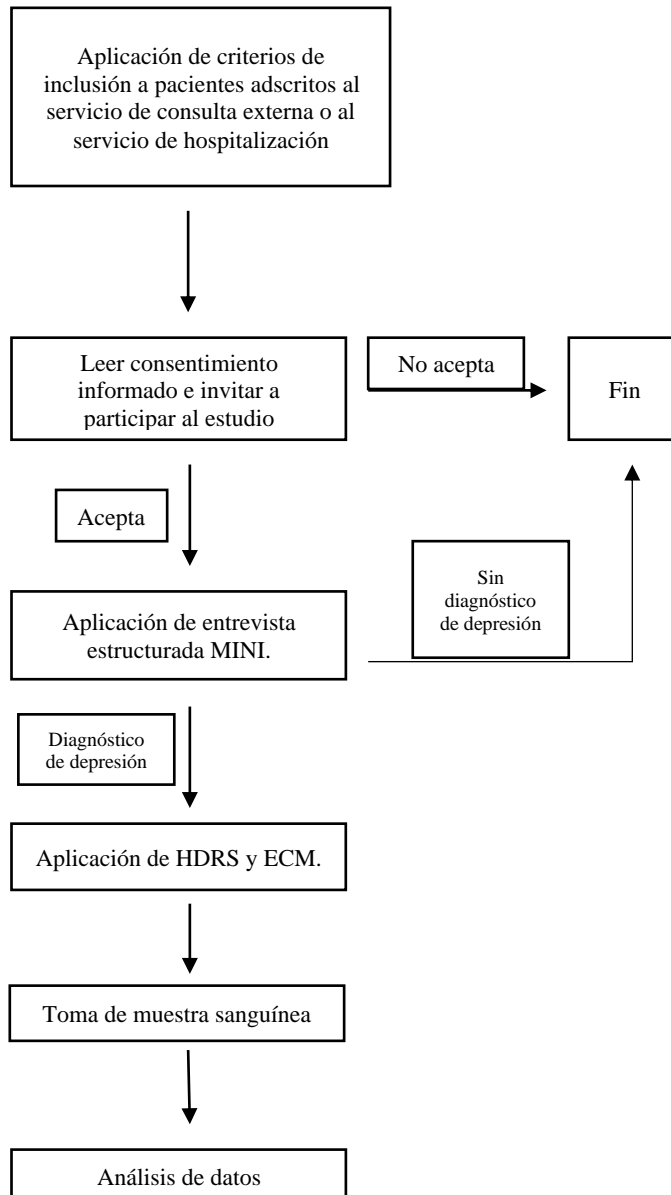
La puntuación total va de 0 a 52 puntos. La Guía de Práctica Clínica elaborada por el NICE (Cameron et al., 2011) recomienda emplear los siguientes puntos de corte: 0-7 (no deprimido), 8-13 (depresión ligera/menor), 14-19 (depresión moderada) 19-22 (depresión severa) y > 23 (depresión muy severa).

6 Procedimiento

En la primera fase del proyecto de tesis se evaluaron el cumplimiento de los criterios de inclusión a pacientes adscritos al servicio de consulta externa y hospitalización. Posterior a la valoración inicial que se llevó a cabo por su médico tratante se les invitó a participar al estudio. Solamente una paciente no aceptó participar y continuó su seguimiento en los servicios correspondientes en la institución. A aquellos pacientes que aceptaron participar al estudio, se les explicó en lo que consistía el estudio y los procedimientos a seguir, después se les solicitó el consentimiento informado y una vez que se aclararon las dudas que surgieron los pacientes firmaron el mismo. Una vez que aceptaron participar, se les aplicó la entrevista clínica estructurada MINI para realizar el diagnóstico de trastorno depresivo mayor, la escala de depresión de Hamilton y la Escala Compuesta de Matutinidad.

Después de la aplicación de las escalas se les agendó cita en el sistema Health Centre para la toma de muestra de los estudios de laboratorio. La toma de muestra sanguínea se tomó por parte del personal de laboratorio y los gastos fueron absorbidos por el financiamiento del proyecto. La información se vació en la base de datos a la que solamente el tesista tuvo acceso y se procedió al análisis de los datos.

6.1 Diagrama de flujo



7. Análisis estadístico

Se utilizó el Software del Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS) Versión 22.0. Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión para la descripción de variables clínicas y sociodemográficas, tablas de frecuencias y porcentajes para variables discretas y medias y desviación estándar para variables continuas. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar los niveles séricos de testosterona, y los reactivos de las escalas. Se utilizó la prueba T de student para determinar si existe una diferencia significativa entre las medias de dos grupos.

8. Cronograma de actividades

Actividades	R2 Segundo semestre	R3 Primer semestre	R3 Segundo semestre	R4 Primer semestre
Elaboración del anteproyecto y aprobación por los comités de tesis y ética				
Captación de sujetos				
Concentración de datos				
Análisis de resultados				
Elaboración de informe final y entrega de tesis				

9. Consideraciones éticas

Este protocolo de tesis se apegó a la Ley general de Salud, en el artículo 7 respecto a investigación en humanos y además de los lineamientos promulgados de los principios éticos para investigación médica en la Declaración Mundial de Helsinki.

10. Resultados

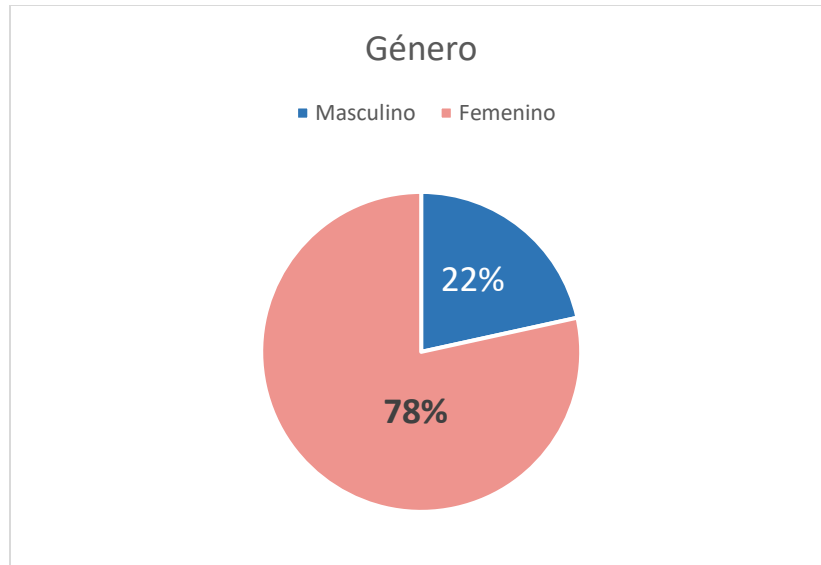
Los pacientes a quienes se les invitó a participar en el estudio fueron 65 en total. Del total de participantes se excluyó a una paciente por no completar la escala compuesta de matutinidad ni contar con medición sérica de hormonas. De los 64 restantes, 13 participantes no contaban con niveles séricos de testosterona libre (principal variable de estudio) reportados en el sistema del laboratorio del Instituto Nacional de Psiquiatría ya que no acudieron a su cita programada al laboratorio para la toma de la muestra sanguínea. En total se incluyeron a 51 participantes en el análisis estadístico del proyecto.

10.1. Datos sociodemográficos

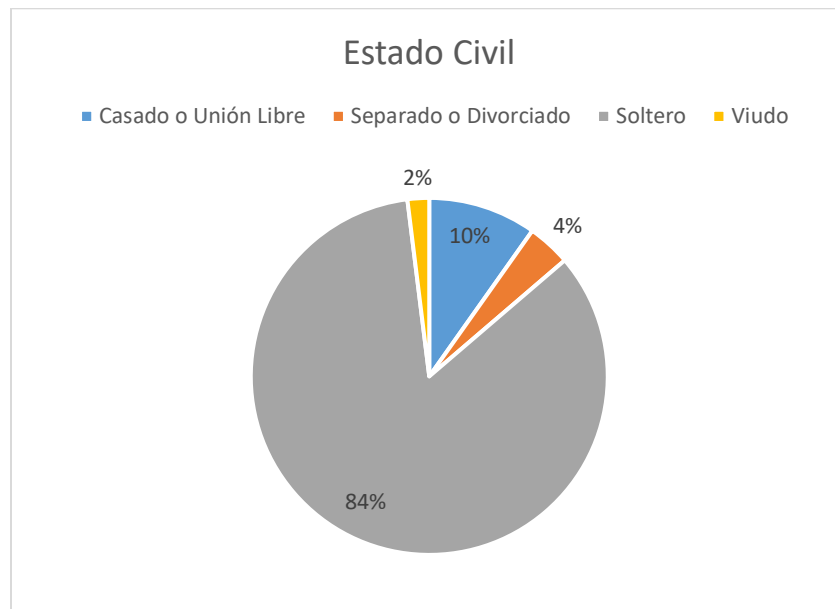
La muestra estuvo conformada por 51 participantes, estuvo representada en su mayoría por el género femenino con un 78% (n=40) y después por el género masculino con un 22% (n=11).

En cuanto al estado civil de los participantes al momento del reclutamiento para el proyecto de investigación, la mayoría eran solteros 84% (n=43), seguidos de casado o en unión libre con un 10% (n=5), separado o divorciado, 4% (n=2) y por último, viudo, 2% (n=1).

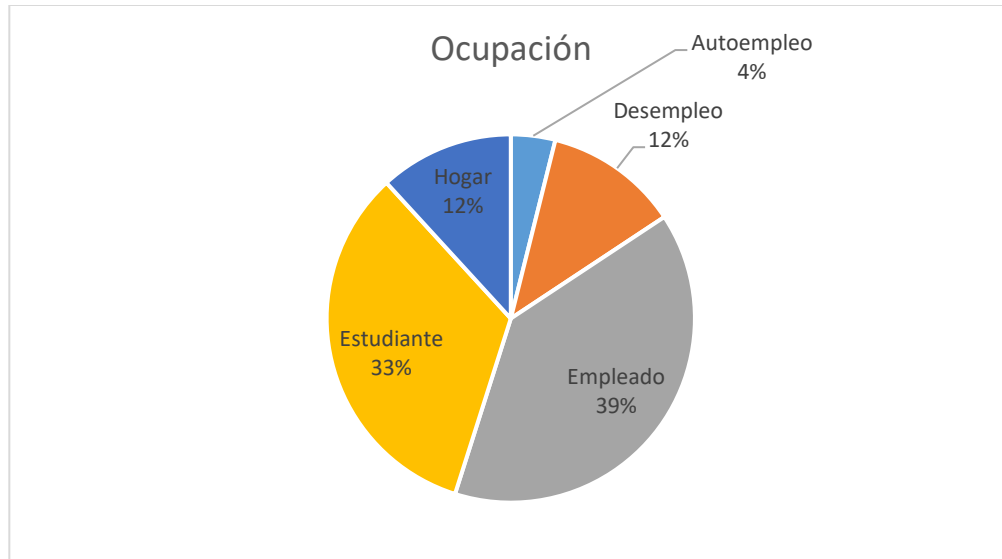
En cuanto a la ocupación de los participantes, el 39% (n=20) al momento de participar eran empleados, el 33% (n=17) eran estudiantes, el 12% (n=6) se dedicaban al hogar, el 12% (n=6) estaban desempleados y el 4% (n=2) tenían un negocio propio.



Gráfica 1. Género de la muestra general.



Gráfica 2. Estado civil de la muestra.



Gráfica 3. Ocupación de los participantes.

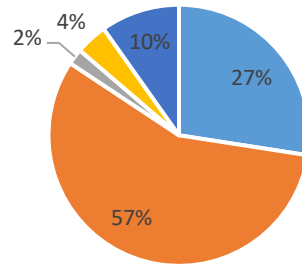
10.2. Frecuencias de comorbilidades de los participantes

Debido a la heterogeneidad de los diagnósticos de las comorbilidades psiquiátricas de los participantes, se realizaron grupos según el capítulo de diagnósticos psiquiátricos del DSM-5 de acuerdo al diagnóstico reportado en su expediente clínico, es decir, si una paciente contaba con el diagnóstico de bulimia nervosa se contó esta comorbilidad psiquiátrica en el grupo de trastornos alimentarios y de la ingesta de alimentos. Se excluyeron de las frecuencias los rasgos de personalidad reportados en el expediente clínico. Las comorbilidades psiquiátricas se obtuvieron exclusivamente del expediente clínico.

El 57% (n=29) de la muestra contaba con algún trastorno de ansiedad, seguido por el 27% (n=14) que contaba con algún trastorno de la conducta alimentaria, después el 10% (n=5) contaba con algún trastorno de personalidad, seguido por el 4% (n=2) que pertenecieron al grupo de trastornos relacionados con sustancias y trastornos aditivos y por último solo el 2% (n=1) reportó diagnóstico de trastornos del neurodesarrollo.

Frecuencia de comorbilidades psiquiátricas

- Trastornos alimentarios y de la ingesta de alimentos
- Trastornos de ansiedad
- Trastornos del neurodesarrollo
- Trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos
- Trastornos de la personalidad



Gráfica 4. Frecuencias de comorbilidades psiquiátricas.

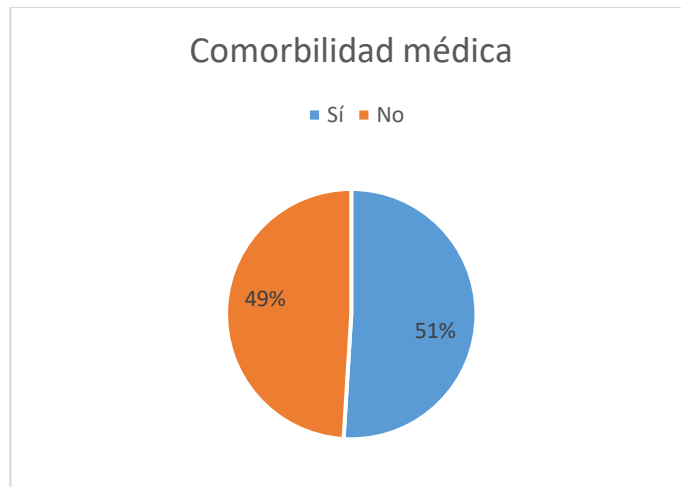
En cuanto a la frecuencia por número de comorbilidades psiquiátricas en la muestra el 41% (n=21) contó con una comorbilidad psiquiátrica. El resto de las frecuencias se reportó en la tabla siguiente.

Tabla 1 | Frecuencia por número de comorbilidad psiquiátricas

	Frecuencia	Porcentaje
Ninguna comorbilidad psiquiátrica	18	35%
Una comorbilidad psiquiátrica	21	41%
Dos comorbilidades psiquiátricas	9	18%
Tres o más comorbilidades psiquiátricas	3	6%
Total	51	100%

En cuanto a alguna comorbilidad médica reportada, el 49% (n=25) de la muestra no reportaron ninguna comorbilidad médica y el 51% que reportaron alguna comorbilidad médica. Del total de la muestra, las comorbilidades médicas que se reportaron con mayor frecuencia fueron gastritis y

alergia a algún medicamento con un 11.8% (n= 6) respectivamente. Todas las comorbilidades médicas fueron reportadas a través del participante al momento de llenar el formulario el cual se aplicó por el tesista.



Gráfica 5. Comorbilidad médica.

10.3. Estadísticos descriptivos

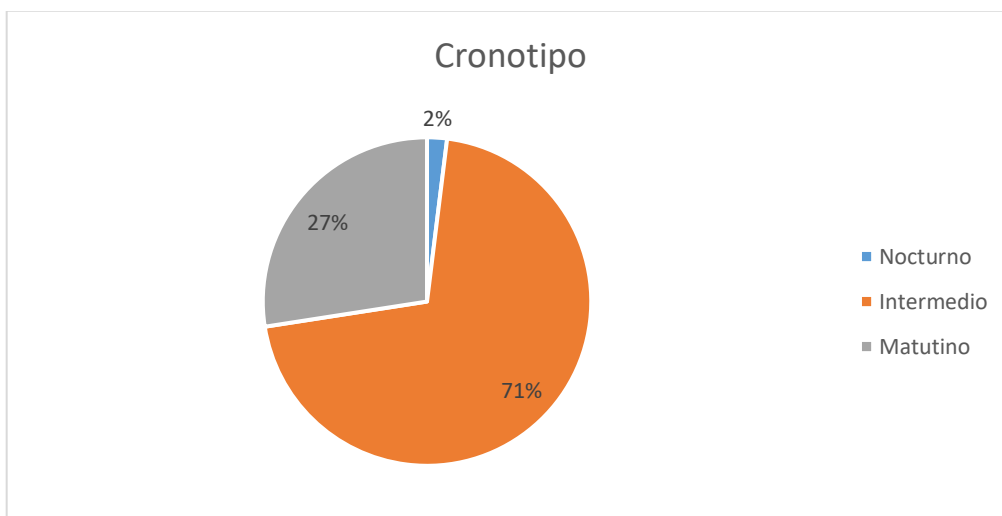
La media de la edad fue de 28.55 años de edad (DE= 8.9) siendo el mínimo de edad de 18 y la máxima reportada de 54 años de edad. En cuanto a antecedentes heredofamiliares psiquiátricos de importancia, el 35.3% (n=18) tenía un familiar de primer grado con diagnóstico de depresión y solamente el 2% (n=1) tenía un familiar de primer grado con diagnóstico de trastorno bipolar.

Tabla 2 Estadísticos Descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	51	18 años	54 años	28.549	8.90
Peso	38	42 kg	90 kg	63.72	11.16
Talla	41	1.48 m	1.78 m	1.60	.0723
IMC	38	18.17	38.44	24.72	3.82

Niveles de perfil hormonal					
LH	39	1.13	37.3	8.21	7.41
FSH	39	1.53	48	6.31	8.35
Progesterona	39	0.34	13.30	3.03	3.25
Estrógeno	39	15.4	363.1	88.633	76.44
Testosterona total	51	0.2	112.4	4.021	15.79
Testosterona libre	51	0.09	42.64	5.17	9.42
Puntaje total de escalas aplicadas					
Hamilton depresión	51	12	28	20.41	3.645
Escala compuesta de matutinidad	51	20	53	35.157	6.69

10.4. Cronotipo de los participantes

El 71% (n=36) pertenece al cronotipo intermedio, el 27% (n=16) pertenece al cronotipo matutino y el 2% (n=1) tiene cronotipo nocturno.



Gráfica 6. Cronotipo de la muestra.

10.5 Comparación de medias de variables descriptivas según su cronotipo

Debido a que solamente un participante reportó cronotipo nocturno, se realizaron dos subgrupos de cronotipo para comparar datos descriptivos (datos sociodemográficos, niveles séricos de hormonas) y el puntaje total de la escala de la depresión de Hamilton. Se realizó la prueba T de student para comparar las medias de ambos grupos y se reportó una diferencia estadísticamente significativa para la edad ($p < 0.006$).

Tabla 3 | Comparación entre los grupos en relación con su cronotipo

Variable	Cronotipo	N	Media	DE	Prueba de muestras independientes		
					t	gl	p
Edad	Intermedio	36	25.91	6.71	-3.116	17.2	0.006**
	Matutino	14	35.42	10.62			
Peso	Intermedio	27	62.73	11.15	-0.864	35	.393
	Matutino	10	66.37	11.91			
Talla	Intermedio	30	1.59	.07	-0.432	38	0.668
	Matutino	10	1.61	.08			
IMC	Intermedio	27	24.38	3.28	-0.906	35	0.371
	Matutino	10	25.69	5.25			
LH	Intermedio	29	7.17	5.25	-1.180	8.98	0.268
	Matutino	9	12	11.93			
FSH	Intermedio	29	4.57	1.82	-1.431	8.06	0.19
	Matutino	9	12.36	16.29			
Progesterona	Intermedio	29	2.90	3.01	.000	36	1
	Matutino	9	2.90	3.87			
Estradiol	Intermedio	29	94.14	84.52	1.067	36	0.293

	Matutino	9	63.03	36.67			
Testosterona	Intermedio	36	4.61	18.71	0.367	48	0.715
	Matutino	14	2.75	3.65			
Testosterona libre	Intermedio	36	4.55	8.58	-0.839	48	0.473
	Matutino	14	7.06	11.69			
Puntaje total Escala de depresión de Hemilton	Intermedio	36	20.58	3.54	1.044	48	0.302
	Matutino	14	19.42	3.41			

Nota. N=tamaño de la muestra, DE= desviación estandar.
****p<0.001 (bilateral)**

10.6. Correlación entre las variables

Se reportó una correlación positiva estadísticamente significativa para la edad y el IMC de .481 (p=.002), de los niveles séricos de testosterona total y la severidad de Hamilton de .287 (p=.022) y del cronotipo y la edad de .455 (p=.001). Se reportó una correlación negativa estadísticamente significativa entre el IMC y la severidad de Hamilton de -.372 (p=.022). Se marcaron con un asterisco las correlaciones que se reportaron estadísticamente significativas en la tabla siguiente.

Tabla 4 | Correlación de Pearson para edad, IMC, testosterona total, testosterona libre, severidad de Hamilton y cronotipo.

	Edad	IMC	Testosterona total	Testosterona libre	Severidad de Hamilton
	N=51	N=38	N=51	N=51	N=51
Edad		.481** p=.002	-.039 p=.783	-.045 p=.752	-.191 p=.178

IMC	.481** p=.002		.018 p=.912	-.093 p=.580	-.372** p=.022
Testosterona total	-.039 p=.783	-.18 p=.912		.109 p=.448	.287* p=.041
Testosterona libre	-.045 p=.752	-.093 p=.580	.109 p=.448		.202 p=.156
Cronotipo	.455** p=.001	.149 p=.372	-.037 p=.796	.133 p=.351	-.242 p=.087

Nota. **p<0.01 (bilateral) * p<0.05 (bilateral)

Se realizó otro análisis de correlación entre las variables de estudio controlando la variable de edad encontrando una correlación positiva estadísticamente significativa de la testosterona total y la severidad de Hamilton de .340 (p=.040). A diferencia de lo reportado anteriormente, no se encontró una correlación estadísticamente significativa con el resto de las variables.

Tabla 5 | Correlación de las variables de estudio al controlar por edad

EDAD						
	IMC	Testosterona total	Testosterona libre	SDH	Puntaje total de ECM	Cronotipo
IMC		0.062 p=.715	-0.016 p=.927	-.289 p=.083	-0.155 p=.360	-0.073 p=.668
Testosterona total	0.062 p=.715		0.066 p=.699	0.340 p=.040*	-0.007 p=.927	-0.025 p=.884
Testosterona libre	-0.016 p=.927	0.066 p=.699		0.253 p=.131	.000 p=.998	0.213 p=.206
Severidad de Hamilton	-.289 p=.083	0.340 P=0.04*	0.253 p=.131		-.118 p=.486	-0.216 p=.199

Puntaje total de ECM	-0.155 p=.360	-0.007 p=.969	.000 p=.998	-0.118 p=.486		.809 p=.000*
-----------------------------	------------------	------------------	----------------	------------------	--	-----------------

Nota. SDH= Severidad de Hamilton, ECM=Escala compuesta de matutinidad *p<0.05 (bilateral)

Se realizó un análisis de correlación entre la testosterona total, testosterona libre, cronotipo e ítems de la escala de depresión de Hamilton en el cual se reportó una correlación negativa estadísticamente significativa entre el cronotipo y el ítem de suicidio de la escala de depresión de Hamilton de -.313 (p=.025). Se reportó una correlación positiva entre la variable de testosterona libre y el insomnio precoz de .285 (p=.043), el humor depresivo y el suicidio de .354 (p=.023).

Tabla 6 | Correlación de Pearson para testosterona total, testosterona libre, cronotipo, suicidio e ítems de la Escala de Depresión de Hamilton

	Testosterona total	Testosterona libre	Cronotipo	Suicidio
Testosterona total		.109 p=.448	-.037 p=.796	.211 p=.137
Testosterona libre	.109 p=.448		0.133 p=.351	-.014 p=.922
Cronotipo	-.037 p=.448	.133 p=.351		-.313* p=.025
Ítems de la Escala de Depresión de Hamilton				
Humor depresivo	-.110 p=.440	.214 p=.132	-.043 p=.765	.354* p=.013
Insomnio precoz	.178 p=.211	.285* p=.043	.008 p=.953	.085 p=.553
Insomnio medio	.045 p=.753	.156 p=.276	.253 p=.074	-.126 p=.378
Insomnio tardío	.193 p=.175	.149 p=.298	-.114 p=.425	-.114 p=.312

Ansiedad psíquica	.036 p=.801	.150 p=.292	-.036 p=.801	-0.11 p=.940
Hipocondriasis	.213 p=.134	-.049 p=.731	-.166 p=.244	-.072 p=.618

Nota. *p<0.05 (bilateral)

10.7. Otras correlaciones que resultaron significativas

Al realizar correlaciones de Pearson entre los ítems de la escala de depresión de Hamilton de humor depresivo, insomnio precoz, insomnio medio e insomnio tardío con el resto de los ítems de la escala de depresión de Hamilton se reportó lo siguiente:

Una correlación positiva estadísticamente significativa entre insomnio precoz e insomnio medio (.364, p=.009) e insomnio medio e insomnio tardío (.320, p=.022), ansiedad psíquica e hipocondriasis (.361, p=.009)

Una correlación negativa significativa entre la ansiedad psíquica e insomnio precoz (-.347, p=.013), hipocondriasis e insomnio precoz (.335, p=0.016), insomnio medio e hipocondriasis (-.299, p=0.033). El resto de las correlaciones reportadas no fueron estadísticamente significativas.

Se realizó un análisis controlando la variable de edad entre la testosterona total, testosterona libre, cronotipo e ítems de la escala de depresión de Hamilton. El análisis demostró lo siguiente:

Una correlación positiva entre el insight y la variable de testosterona libre (.286, p=.044), el humor depresivo y el insight (.403, p=.004), insomnio precoz e insight (.284, p=.046), agitación y cronotipo (.374, p=.008).

Una correlación negativa entre el cronotipo y la culpa (-.346, p=.014), el cronotipo y la ansiedad somática (-.302, p=.033), la inhibición y el insight (-.419, p=.002), síntomas somáticos

gastrointestinales y pérdida de peso (.454, $p=.001$), síntomas genitales e insight (-.282, $p=.047$), insight e hipocondriasis (-.286, $p=.044$).

El resto de las correlaciones que se realizaron entre el cronotipo y los ítems restantes de la escala de depresión de Hamilton no se reportaron estadísticamente significativos.

11. Discusión

La presente investigación tuvo como objetivo principal evaluar la relación entre los niveles séricos disminuidos de testosterona, el cronotipo nocturno y los síntomas depresivos en pacientes con diagnóstico de depresión. No se encontró una correlación entre las tres variables en los pacientes reclutados para la investigación. Proponemos que esto pudo deberse al tamaño de muestra limitado, además de que al momento de calificar los cronotipos solamente un paciente presentaba un cronotipo nocturno y que usualmente la población del Instituto Nacional de Psiquiatría el mayor porcentaje de pacientes que se atienden son mujeres.

La población predominante en el estudio fue de género femenino, de hecho casi el 80% estaba compuesta por mujeres y el 41% de la muestra en total (independientemente de su género) contaba con una comorbilidad psiquiátrica, siendo los trastornos de ansiedad los que se reportaron con mayor frecuencia. Se realizó un análisis de los participantes dividiéndolos en dos grupos según su cronotipo (intermedio y matutino) encontrando una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de ambos grupos en la edad.

No se encontró relación entre los niveles séricos disminuidos de testosterona ni con los síntomas depresivos en pacientes con diagnóstico de depresión y el cronotipo nocturno. La falta de pacientes en este grupo de cronotipo probablemente se debió a que no se buscó de manera propositiva el cronotipo nocturno o también a que la mayoría de la población general tiene un cronotipo intermedio (Hidalgo et al., 2009).

En este estudio se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa entre la edad y el cronotipo, en esta población de estudio los participantes con cronotipo matutino tenían una edad

mayor a los del cronotipo intermedio, por lo que se sugiere que a mayor edad existe una tendencia a una mayor matutinidad. Estos resultados van acorde a lo reportado por Schuster y colaboradores donde evaluaron a una cohorte de 4,040 participantes con el cuestionario de cronotipo de Munich. (Schuster et al., 2019). En esta muestra el 75.4% eran hombres y contaban con una media de edad de 41.8 ± 10 años. Aunque en nuestra población de estudio la media de edad fue de 28.5 años y la mayoría eran mujeres, otro estudio como el que se realizó en el Instituto Nacional de Psiquiatría por Gaspar-Barba y colaboradores, en 100 pacientes mexicanos deprimidos y con una distribución de género y de edad similar a la de esta investigación (79% con género femenino y media de edad 34 ± 11.74 años) encontraron que los sujetos que cumplían criterios para un cronotipo matutino eran mayores (Gaspar-Barba et al., 2009). Es importante conocer esta asociación entre la edad y el cronotipo porque se ha reportado que el pertenecer a un cronotipo nocturno impacta sobre el estado de salud global (tanto físico como mental), el sueño, el desempeño académico especialmente en edades jóvenes y en mujeres (Fabbian et al., 2016) para realizar intervenciones preventivas en este tipo de población.

En cuanto a la relación entre los niveles séricos disminuidos de testosterona y los síntomas depresivos en pacientes con diagnóstico de depresión, se encontró una correlación positiva entre los niveles séricos de testosterona total y la severidad en la escala de Hamilton (puntaje del resultado total) misma que continuó siendo estadísticamente significativa al controlar la variable por edad. Estos resultados van acorde a lo reportado por Bromberger y colaboradores en una cohorte de 3302 mujeres, a mayor nivel sérico de testosterona total, mayor es la severidad de los síntomas depresivos en mujeres durante la transición a la menopausia con diagnóstico de depresión. (Bromberger et al., 2010)

Un estudio reciente realizado por Flores-Ramos y colaboradores, en población mexicana del Instituto Nacional de Psiquiatría en 61 mujeres con diagnóstico de depresión unipolar y depresión bipolar, no encontraron relación entre los niveles séricos de testosterona (total o libre) y la puntuación total en la escala de depresión de Hamilton, misma escala que se utilizó en esta investigación para valorar la severidad del cuadro depresivo de los pacientes (Flores-Ramos et al., 2020). Continuando con el estudio realizado por Flores-Ramos, los autores reportaron una correlación positiva estadísticamente significativa ($r=0.403$, $p=.030$) entre el ítem del humor

depresivo de la escala de depresión de Hamilton y los niveles séricos de testosterona total en los pacientes independientemente de si la depresión era bipolar o unipolar, resultados que difieren de la investigación llevada a cabo en la presente tesis ($r = -.110$, $p = .440$). Lo que llama la atención porque en la presente investigación se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la testosterona total y la puntuación total de la HDRS ($r = 0.340$, $p = 0.04$).

Los resultados podrán diferir debido a que en la muestra se incluyeron a pacientes de dos diferentes patologías psiquiátricas, la muestra sanguínea fue tomada exclusivamente en la etapa folicular del ciclo menstrual, el horario en el que se tomó la muestra y que los pacientes con depresión bipolar, algunos se encontraban en tratamiento farmacológico con valproato de magnesio (criterio de exclusión en nuestra investigación).

De manera breve, el insomnio es uno de los trastornos del sueño con mayor prevalencia. La dificultad para conciliar el sueño es un síntoma común del insomnio, otros síntomas del insomnio incluyen la dificultad para mantener el sueño, despertar antes de lo deseado, oponerse a irse a dormir en un horario adecuado y la dificultad para dormir sin los padres (Sateia, 2014).

Aproximadamente del 30 al 35% de la población tiene por lo menos un síntoma de manera ocasional de insomnio y del 9 al 10% de la población cumple criterios para un trastorno de insomnio (Sateia, 2014). La testosterona juega un papel importante en la regulación del sueño con niveles séricos mayores circulantes de testosterona durante el sueño. Se ha propuesto que el insomnio o el sueño insuficiente podría afectar los niveles de testosterona disminuyendo la duración del sueño o alterando la estructura del dormir (Morin et al., 2006; Ohayon & Reynolds, 2009).

En nuestro estudio se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa entre el ítem del insomnio precoz (mide el tiempo que tarda una persona para quedarse dormida) y la testosterona libre, lo que da por entender de primera impresión que existe una relación entre la testosterona y las alteraciones del sueño. En un estudio realizado por Lim y colaboradores, no encontraron no encontró una relación estadísticamente significativa entre la duración del sueño y los niveles de andrógenos en 231 mujeres sanas (Lim et al., 2016). La mayor parte de los estudios

que estudian la relación de la testosterona y las alteraciones en el sueño se ha realizado principalmente en hombres mayores de 65 años de edad con hipogonadismo (Hall et al., 2008; Jeong et al., 2015; Penev, 2007b; Shigehara et al., 2018; Veldhuis et al., 2000). Jankowski y colaboradores, en su investigación encontraron que la secreción elevada de testosterona en hombres con cronotipo nocturno es un mecanismo probablemente por las consecuencias sobre la pérdida de sueño, resultados que no se pudieron corroborar en la presente investigación por el poco número de hombres que participaron en esta investigación (Konrad S. Jankowski et al., 2019).

La significancia estadística entre el ítem se perdió al controlar el análisis por edad. Los resultados de esta investigación podrán diferir por el tamaño de muestra y porque se incluyeron a hombres y mujeres sin embargo podría ser que la dificultad para conciliar el sueño y su relación con la testosterona se explique por alguna otra vía en población femenina deprimida o que los niveles séricos de testosterona en la mayoría de las mujeres sean tan bajos que no alteran el sueño.

En la escala de depresión de Hamilton-17, el ítem que valora las emociones de culpa se considera un ítem controversial porque podría medir ideas de culpa pero también síntomas psicóticos (Bagby et al., 2004). Un paciente con puntuación de 3 o 4 calificaría para un cuadro depresivo grave debido a los síntomas psicóticos. El hallazgo de emociones de culpa es un síntoma severo de la depresión y se relaciona con la rumiación de pensamiento el cual se ha demostrado en estudios que es predictor a largo plazo de recaída de la depresión (Figuroa et al., 2015). Es interesante el hallazgo de la correlación negativa estadísticamente significativa entre el cronotipo y la puntuación de este ítem, lo que indica que a menor puntuación en la ECM mayor puntuación en este ítem y viceversa. Esto indica que probablemente no solamente son los cronotipos nocturnos exclusivos los que están más propensos a cuadros depresivos severos si no que también aquellos con puntuaciones cercanas a lo nocturno (en el caso de un cronotipo intermedio) podrían estar en riesgo de un cuadro depresivo severo.

La reactividad cognitiva refleja como uno responde de manera cognitiva a la tristeza basado en experiencias tristes del pasado lo que podría influir de manera significativa en el estado del ánimo actual del paciente y exacerbar el humor depresivo y/o generar ideas de culpa (Druiven et al., 2019). Pareciera ser que va en línea con lo encontrado en esta investigación, en cuanto a la correlación negativa estadísticamente significativa entre el ítem de sensación de culpabilidad y el

cronotipo, sin embargo, la correlación directa entre la reactividad cognitiva y los cronotipos fue significativa a nivel estadístico solamente en las personas con cronotipo nocturno según Antypa y colaboradores (Antypa et al., 2017). El utilizar escalas para valorar los cronotipos de las personas y agruparlos en tres categorías no permite observar realmente la tendencia en las puntuaciones de las escalas lo que excluye del análisis a personas que se acerquen a una puntuación tanto matutina o vespertina. Convendría en futuras investigaciones valorar a los pacientes en función de su puntuación para analizar tendencias y no caer exclusivamente en lo categórico.

12. Limitaciones y fortalezas

Una de las limitaciones en este estudio es el tamaño de la muestra y la distribución de género en la misma que pudo haber influido sobre las asociaciones encontradas como no encontradas en la presente investigación. También la comorbilidad psiquiátrica con trastornos de ansiedad pudo haber sido un factor mediador con los resultados expuestos en el presente trabajo, ya que es bien sabido que el padecer síntomas de ansiedad es una comorbilidad que suele agravar los cuadros psiquiátricos. Una de las fortalezas es que es el primer estudio que intenta estudiar una relación entre las tres variables propuestas por lo que podría ser una puerta hacia futuras investigaciones que aporten mayor conocimiento al campo de la psiquiatría.

13. Conclusiones

La edad es un factor importante que influye sobre el cronotipo corroborándose que a mayor edad existe mayor matutinidad

El rol de la testosterona en nuestro estudio no se asoció con la severidad en el ítem de humor depresivo sin embargo sí con la severidad de la depresión la cual pudo haber estado influida a través de otros ítems de la misma escala (como a mayor puntuación en ítems como el insomnio precoz y el insight). A pesar de las inconsistencias en la correlación de los niveles séricos de testosterona y la depresión reportado en otras investigaciones, el rol que juegan los andrógenos en la depresión continúa estando presente.

En nuestro estudio, la testosterona se relacionó con alteraciones en el sueño como el insomnio pero aparenta ser que esta asociación es independiente del cronotipo.

Si bien no pudimos demostrar una asociación entre la testosterona y el cronotipo; es importante mencionar que la testosterona se relacionó con las alteraciones del sueño que están íntimamente relacionadas con el cronotipo. De igual manera observamos que a mayor edad mayor matutinidad, y se sabe que los niveles de testosterona disminuyen con la edad.

Estudios posteriores con un tamaño de muestra mayor y que incluya un número proporcional de pacientes con cronotipo matutino, mixto y nocturno podría aclarar la relación existente entre testosterona, cronotipo y síntomas depresivos.

14. Referencias

- Adan, A., Caci, H., & Prat, G. (2005). Reliability of the Spanish version of the Composite Scale of Morningness. *European Psychiatry, 20*(7), 503–509.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.01.003>
- Adan, Ana, Archer, S. N., Hidalgo, M. P., Milia, L. Di, Natale, V., & Randler, C. (2012). Circadian Typology: A Comprehensive Review. *Chronobiology International, 29*(9), 1153–1175. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.719971>
- Albertsson-Wikland, K., Rosberg, S., Lannering, B., Dunkel, L., Selstam, G., & Norjavaara, E. (1997). Twenty-Four-Hour Profiles of Luteinizing Hormone, Follicle-Stimulating Hormone, Testosterone, and Estradiol Levels: A Semilongitudinal Study throughout Puberty in Healthy Boys. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 82*(2), 541–549.
<https://doi.org/10.1210/jcem.82.2.3778>
- Antypa, N., Verkuil, B., Molendijk, M., Schoevers, R., Penninx, B. W. J. H., & Van Der Does, W. (2017). Associations between chronotypes and psychological vulnerability factors of depression. *Chronobiology International, 34*(8), 1125–1135.
<https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1345932>
- Ashman, S. B., Monk, T. H., Kupfer, D. J., Clark, C. H., Myers, F. S., Frank, E., & Leibenluft. (1999). Relationship between social rhythms and mood in patients with rapid cycling bipolar disorder. *Psychiatry Research, 86*(1), 1–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10359478>
- Auyeung, T. W., Kwok, T., Leung, J., Lee, J. S. W., Ohlsson, C., Vandenput, L., Wing, Y. K., & Woo, J. (2015). Sleep Duration and Disturbances Were Associated With Testosterone Level, Muscle Mass, and Muscle Strength—A Cross-Sectional Study in 1274 Older Men. *Journal of the American Medical Directors Association, 16*(7), 630.e1-630.e6.
<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.04.006>
- Bagby, R. M., Ryder, A. G., Schuller, D. R., & Marshall, M. B. (2004). The Hamilton Depression Rating Scale: Has the gold standard become a lead weight? In *American Journal of Psychiatry* (Vol. 161, Issue 12, pp. 2163–2177).
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.12.2163>
- Baischer, W., Koinig, G., Hartmann, B., Huber, J., & Langer, G. (1995). Hypothalamic-pituitary-

- gonadal axis in depressed premenopausal women: Elevated blood testosterone concentrations compared to normal controls. *Psychoneuroendocrinology*, 20(5), 553–559. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(94\)00081-K](https://doi.org/10.1016/0306-4530(94)00081-K)
- Baumgartner, A., Gräf, K. J., Kürten, I., Meinhold, H., & Scholz, P. (1990). Neuroendocrinological investigations during sleep deprivation in depression. I. Early morning levels of thyrotropin, TH, cortisol, prolactin, LH, FSH, estradiol, and testosterone. *Biological Psychiatry*, 28(7), 556–568. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2121292>
- Bixler, E. O., Papaliaga, M. N., Vgontzas, A., Lin, H.-M., Pejovic, S., Karataraki, M., Vela-Bueno, A., & Chrousos, G. (2009). Women sleep objectively better than men and the sleep of young women is more resilient to external stressors: effects of age and menopause. *Journal of Sleep Research*, 18(2), 221–228. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00713.x>
- Bobes, J., Bulbena, A., Luque, A., Dal-Ré, R., Ballesteros, J., Ibarra, N., Casas, M., Bosch, R., Collazos, F., Roncero, C., Merino, J., Bisbe, C., Contreras, C., Berenguer, F., Gómez-Gómez, J. M., Bascarán, M. T., García Portilla, M. P., Martínez Barrondo, S., Cañete, J., ... Guardiola, L. (2003). Evaluación psicométrica comparativa de las versiones en español de 6, 17 y 21 ítems de la Escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión. *Medicina Clinica*, 120(18), 693–700. <https://doi.org/10.1157/13047695>
- Bromberger, J. T., Schott, L. L., Kravitz, H. M., Sowers, M. F., Avis, N. E., Gold, E. B., Randolph, J. F., & Matthews, K. A. (2010). Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: Results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Archives of General Psychiatry*, 67(6), 598–607. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.55>
- Burris, A. S., Banks, S. M., Carter, C. S., Davidson, J. M., & Sherins, R. J. (1992). A long-term, prospective study of the physiologic and behavioral effects of hormone replacement in untreated hypogonadal men. *Journal of Andrology*, 13(4), 297–304. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1399830>
- Cameron, I. M., Cardy, A., Crawford, J. R., Toit, S. W., Hay, S., Lawton, K., Mitchell, K., Sharma, S., Shivaprasad, S., Winning, S., & Reid, I. C. (2011). Measuring depression severity in general practice : *Br J Gen Pract*, July, 419–426. <https://doi.org/10.3399/bjgp11X583209.e419>

- Campbell, S. S., Gillin, J. C., Kripke, D. F., Erikson, P., & Clopton, P. (1989). Gender differences in the circadian temperature rhythms of healthy elderly subjects: relationships to sleep quality. *Sleep*, *12*(6), 529–536. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2595176>
- Cavallera, G. M., & Giampietro, M. (2007). Morning and Evening Personality Characteristics in a Sample of Young Italians. *Perceptual and Motor Skills*, *104*(1), 277–286. <https://doi.org/10.2466/pms.104.1.277-286>
- Druiven, S. J. M., Knapen, S. E., Penninx, B. W. J. H., Antypa, N., Schoevers, R. A., Riese, H., & Meesters, Y. (2019). Can chronotype function as predictor of a persistent course of depressive and anxiety disorder? *Journal of Affective Disorders*, *242*, 159–164. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.064>
- Ebinger, M., Sievers, C., Ivan, D., Schneider, H. J., & Stalla, G. K. (2009). Is there a neuroendocrinological rationale for testosterone as a therapeutic option in depression? In *Journal of Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1177/0269881108092337>
- Fabbian, F., Zucchi, B., De Giorgi, A., Tiseo, R., Boari, B., Salmi, R., Cappadona, R., Giancesini, G., Bassi, E., Signani, F., Raparelli, V., Basili, S., & Manfredini, R. (2016). Chronotype, gender and general health. *Chronobiology International*, *33*(7), 863–882. <https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1176927>
- Feinstein, A. (1985). *Clinical Epidemiology: The Architecture of Clinical Research* (W. Saunders (ed.)).
- Feldman, H. A., Longcope, C., Derby, C. A., Johannes, C. B., Araujo, A. B., Coviello, A. D., Bremner, W. J., & McKinlay, J. B. (2002). Age Trends in the Level of Serum Testosterone and Other Hormones in Middle-Aged Men: Longitudinal Results from the Massachusetts Male Aging Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *87*(2), 589–598. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8201>
- Figueroa, C. A., Ruhé, H. G., Koeter, M. W., Spinhoven, P., Van der Does, W., Bockting, C. L., & Schene, A. H. (2015). Cognitive reactivity versus dysfunctional cognitions and the prediction of relapse in recurrent major depressive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *76*(10), e1306-12. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09268>
- Flores-Ramos, M., Becerra-Palars, C., Hernández González, C., Chavira, R., Bernal-Santamaría, N., & Martínez Mota, L. (2020). Serum testosterone levels in bipolar and unipolar depressed female patients and the role of medication status. *International Journal of*

- Psychiatry in Clinical Practice*, 24(1), 53–58.
<https://doi.org/10.1080/13651501.2019.1680696>
- Ford, A. H., Yeap, B. B., Flicker, L., Hankey, G. J., Chubb, S. A. P., Handelsman, D. J., Golledge, J., & Almeida, O. P. (2016). Prospective longitudinal study of testosterone and incident depression in older men: The Health In Men Study. *Psychoneuroendocrinology*, 64, 57–65. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.11.012>
- Gaspar-Barba, E., Calati, R., Cruz-fuentes, C. S., Ontiveros-Uribe, M. P., Natale, V., Ronchi, D. De, & Serretti, A. (2009). Depressive symptomatology is influenced by chronotypes. *Journal of Affective Disorders*, 119, 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.02.021>
- Goel, N., Kim, H., & Lao, R. P. (2005). Gender Differences in Polysomnographic Sleep in Young Healthy Sleepers. *Chronobiology International*, 22(5), 905–915.
<https://doi.org/10.1080/07420520500263235>
- Hagenauer, Megan H., & Lee, T. M. (2008). Circadian organization of the diurnal Caviomorph rodent, *Octodon degus*. *Biological Rhythm Research*, 39(3), 269–289.
<https://doi.org/10.1080/09291010701683425>
- Hagenauer, Megan H., & Lee, T. M. (2011). Time for Testosterone: The Suprachiasmatic Nucleus Gets Sexy. *Endocrinology*, 152(5), 1727–1730. <https://doi.org/10.1210/en.2011-0198>
- Hagenauer, Megan Hastings, King, A. F., Possidente, B., McGinnis, M. Y., Lumia, A. R., Peckham, E. M., & Lee, T. M. (2011). Changes in circadian rhythms during puberty in *Rattus norvegicus*: Developmental time course and gonadal dependency. *Hormones and Behavior*, 60(1), 46–57. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2011.03.001>
- Hagenauer, Megan Hastings, Ku, J. H., & Lee, T. M. (2011). Chronotype changes during puberty depend on gonadal hormones in the slow-developing rodent, *Octodon degus*. *Hormones and Behavior*, 60(1), 37–45. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2011.02.004>
- Hall, S. A., Esche, G. R., Araujo, A. B., Travison, T. G., Clark, R. V., Williams, R. E., & McKinlay, J. B. (2008). Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(10), 3870–3877. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0021>
- Hamilton, A. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*, 6, 278–296.

- Hasler, B. P., Allen, J. J. B., Sbarra, D. A., Bootzin, R. R., & Bernert, R. A. (2010). Morningness-eveningness and depression: Preliminary evidence for the role of the behavioral activation system and positive affect. *Psychiatry Research*.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.06.006>
- Hidalgo, M. P., Caumo, W., Posser, M., Coccaro, S. B., Camozzato, A. L., & Chaves, M. L. F. (2009). Relationship between depressive mood and chronotype in healthy subjects. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *63*(3), 283–290. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.01965.x>
- Irwin, M. (2002). Effects of sleep and sleep loss on immunity and cytokines. *Brain, Behavior, and Immunity*, *16*(5), 503–512. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12401464>
- Jankowski, K. S. (2015). Composite Scale of Morningness: Psychometric properties, validity with Munich ChronoType Questionnaire and age/sex differences in Poland. *European Psychiatry*, *30*(1), 166–171. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.01.004>
- Jankowski, Konrad S., Fajkowska, M., Domaradzka, E., & Wytykowska, A. (2019). Chronotype, social jetlag and sleep loss in relation to sex steroids. *Psychoneuroendocrinology*, *108*(May), 87–93. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.05.027>
- Jensen, M. A., Hansen, Å. M., Kristiansen, J., Nabe-Nielsen, K., & Garde, A. H. (2016). Changes in the diurnal rhythms of cortisol, melatonin, and testosterone after 2, 4, and 7 consecutive night shifts in male police officers. *Chronobiology International*, *33*(9), 1280–1292. <https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1212869>
- Jeong, H. J., Moon, E., Park, J. M., Lee, B. D., Lee, Y. M., Choi, Y., & Chung, Y. I. (2015). The relationship between chronotype and mood fluctuation in the general population. *Psychiatry Research*. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.07.067>
- Kanayama, G., Amiaz, R., Seidman, S., & Pope, H. J. (2007). *Testosterone supplementation for depressed men: current research and suggested treatment guidelines*. *Experimental and clinical psychopharmacology*, *15*, 529–538.
- Kendler KS. (2008). Explanatory models for psychiatric illness. *Am J Psychiatry*, *165*(6), 695–702.
- Kennedy, S. (2011). *Pocket guide: successful management of major depressive disorder* (1st ed.). Evolving Medicine.
- Kenny, A. M., Fabregas, G., Song, C., Biskup, B., & Bellantonio, S. (2004). Effects of

- testosterone on behavior, depression, and cognitive function in older men with mild cognitive loss. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(1), 75–78. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14718489>
- Kische, H., Ewert, R., Fietze, I., Gross, S., Wallaschofski, H., Völzke, H., Dörr, M., Nauck, M., Obst, A., Stubbe, B., Penzel, T., & Haring, R. (2016). Sex Hormones and Sleep in Men and Women From the General Population: A Cross-Sectional Observational Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(11), 3968–3977. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1832>
- Kitamura, S., Hida, A., Watanabe, M., Enomoto, M., Aritake-Okada, S., Moriguchi, Y., Kamei, Y., & Mishima, K. (2010). Evening preference is related to the incidence of depressive states independent of sleep-wake conditions. *Chronobiology International*, 27(9–10), 1797–1812. <https://doi.org/10.3109/07420528.2010.516705>
- Kivelä, L., Marinos, & Papadopoulos, R., & Antypa, N. (2018). Chronotype and Psychiatric Disorders. *Current Sleep Medicine Reports*, 4, 94–103. <https://doi.org/10.1007/s40675-018-0113-8>
- Klerman, E. B., Davis, J. B., Duffy, J. F., Dijk, D.-J., & Kronauer, R. E. (2004). Older people awaken more frequently but fall back asleep at the same rate as younger people. *Sleep*, 27(4), 793–798. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15283016>
- Kumsar, Ş., Kumsar, N. A., Sağlam, H. S., Köse, O., Budak, S., & Adsan, Ö. (2014). Testosterone levels and sexual function disorders in depressive female patients: Effects of antidepressant treatment. *Journal of Sexual Medicine*, 11(2), 529–535. <https://doi.org/10.1111/jsm.12394>
- Lemola, S., Räikkönen, K., Gomez, V., & Allemand, M. (2013). Optimism and Self-Esteem Are Related to Sleep. Results from a Large Community-Based Sample. *International Journal of Behavioral Medicine*, 20(4), 567–571. <https://doi.org/10.1007/s12529-012-9272-z>
- Leproult, R., & Van Cauter, E. (2011). Effect of 1 Week of Sleep Restriction on Testosterone Levels in Young Healthy Men. *JAMA*, 305(21), 2173–2174. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.710>
- Lester, D. (2015). Morningness—Eveningness, Current Depression, and Past Suicidality. *Psychological Reports*, 116(2), 331–336. <https://doi.org/10.2466/16.02.PR0.116k18w5>
- Lim, A. J. R., Huang, Z., Chua, S. E., Kramer, M. S., Yong, E.-L., & Romigi, A. (2016). *Sleep*

- Duration, Exercise, Shift Work and Polycystic Ovarian Syndrome-Related Outcomes in a Healthy Population: A Cross-Sectional Study.* <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167048>
- Maestriperi, D. (2014). Night owl women are similar to men in their relationship orientation, risk-taking propensities, and cortisol levels: Implications for the adaptive significance and evolution of eveningness. *Evolutionary Psychology : An International Journal of Evolutionary Approaches to Psychology and Behavior*, 12(1), 130–147.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24566433>
- Marrama, P., Carani, C., Baraghini, G. F., Volpe, A., Zini, D., Celani, M. F., & Montanini, V. (1982). Circadian rhythm of testosterone and prolactin in the ageing. *Maturitas*, 4(2), 131–138. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7121294>
- McCrae, C. S., McNamara, J. P. H., Rowe, M. A., Dzierkzewski, J. M., Dirk, J., Marsiske, M., & Craggs, J. G. (2008). Sleep and affect in older adults: using multilevel modeling to examine daily associations. *Journal of Sleep Research*, 17(1), 42–53. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00621.x>
- McHenry, J., Carrier, N., Hull, E., & Kabbaj, M. (2014). Sex differences in anxiety and depression: Role of testosterone. In *Frontiers in Neuroendocrinology*.
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.09.001>
- Medina-Mora, M. E., Borges, G., Benjet, C., Lara, C., & Berglund, P. (2007). Psychiatric disorders in Mexico: lifetime prevalence in a nationally representative sample. *British Journal of Psychiatry*, 190, 521–528. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.025841>
- Merikanto, I., Kronholm, E., Peltonen, M., Laatikainen, T., Vartiainen, E., & Partonen, T. (2015). Circadian preference links to depression in general adult population. *Journal of Affective Disorders*, 188, 143–148. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.08.061>
- Miller, K. K., Perlis, R. H., Papakostas, G. I., Mischoulon, D., Iosifescu, D. V., Brick, D. J., & Fava, M. (2009). *Low-dose Transdermal Testosterone Augmentation Therapy Improves Depression Severity in Women.*
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4081446/pdf/nihms-602902.pdf>
- Möller-Leimkühler, A. M. (2010). Higher comorbidity of depression and cardiovascular disease in women: A biopsychosocial perspective. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 11(8), 922–933. <https://doi.org/10.3109/15622975.2010.523481>
- Möller, H.-J., Seemüller, F., & Riedel, M. (2009). Time course of response and remission during

- antidepressant treatment. *Medicographia*, 21(2), 118–125.
- Mongrain, V., & Dumont, M. (2007). Increased homeostatic response to behavioral sleep fragmentation in morning types compared to evening types. *Sleep*, 30(6), 773–780.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17580599>
- Morin, C. M., LeBlanc, M., Daley, M., Gregoire, J. P., & Mérette, C. (2006). Epidemiology of insomnia: Prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Medicine*, 7(2), 123–130. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.08.008>
- Motivala, S. J., Sarfatti, A., Olmos, L., & Irwin, M. R. (2005). Inflammatory Markers and Sleep Disturbance in Major Depression. *Psychosomatic Medicine*, 67(2), 187–194.
<https://doi.org/10.1097/01.psy.0000149259.72488.09>
- Murray, Christopher, & Lopez, A. (1996). *The global burden of disease* (J. M. Christopher & Alan D. Lopez (eds.)). Harvard School of Public Health.
- Murray, CJ, & Lopez, A. (1996). Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science*, 274(5288), 740–743.
- Ohayon, M. M., & Reynolds, C. F. (2009). Epidemiological and clinical relevance of insomnia diagnosis algorithms according to the DSM-IV and the International Classification of Sleep Disorders (ICSD). *Sleep Medicine*, 10(9), 952–960.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.07.008>
- Oulis, P., Masdrakis, V. G., & Markianos, M. (2014). Testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in female anxious and non-anxious major depression. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 18(1), 21–24.
<https://doi.org/10.3109/13651501.2013.845222>
- Penev, P. D. (2007a). Association between sleep and morning testosterone levels in older men. *Sleep*, 30(4), 427–432. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17520786>
- Penev, P. D. (2007b). Association between sleep and morning testosterone levels in older men. *Sleep*, 30(4), 427–432. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17520786>
- Peplonska, B., Bukowska, A., Lie, J. A., Gromadzinska, J., & Zienolddiny, S. (2016). Night shift work and other determinants of estradiol, testosterone, and dehydroepiandrosterone sulfate among middle-aged nurses and midwives. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3581>
- Phillips, B., & Mannino, D. (2005). Correlates of sleep complaints in adults: the ARIC study.

- Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 1(3), 277–283. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17566189>
- Psiquiatría, A. A. de. (2014). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5* (5th ed.).
- Rabat, A., Gomez-Merino, D., Roca-Paixao, L., Bougard, C., Van Beers, P., Dispersyn, G., Guillard, M., Bourrilhon, C., Drogou, C., Arnal, P. J., Sauvet, F., Leger, D., & Chennaoui, M. (2016). Differential Kinetics in Alteration and Recovery of Cognitive Processes from a Chronic Sleep Restriction in Young Healthy Men. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 10, 95. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00095>
- Rabkin, J. G., Wagner, G. J., & Rabkin, R. (2000). A double-blind, placebo-controlled trial of testosterone therapy for HIV-positive men with hypogonadal symptoms. *Archives of General Psychiatry*, 57(2), 141–147; discussion 155-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10665616>
- Raison, C. L., & Miller, A. H. (2003). When Not Enough Is Too Much: The Role of Insufficient Glucocorticoid Signaling in the Pathophysiology of Stress-Related Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 160(9), 1554–1565. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.9.1554>
- Ramos-Brieva, J. (1988). A new validation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *J Psychiatr Res*, 22, 21–28.
- Randler, C., Ebenhöf, N., Fischer, A., Höchel, S., Schroff, C., Stoll, J. C., & Vollmer, C. (2012). Chronotype but not sleep length is related to salivary testosterone in young adult men. *Psychoneuroendocrinology*. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.02.008>
- Roenneberg, T., Kuehne, T., Pramstaller, P. P., Ricken, J., Havel, M., Guth, A., & Merrow, M. (2004). A marker for the end of adolescence. In *Current Biology* (Vol. 14, Issue 24). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.11.039>
- Sachar, E. J., Halpern, F., Rosenfeld, R. S., Gallagher, T. F., & Hellman, L. (1973). Plasma and Urinary Testosterone Levels in Depressed Men. *Archives of General Psychiatry*, 28(1), 15. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1973.01750310007001>
- Sandlund, C., Westman, J., & Hetta, J. (2016). Factors associated with self-reported need for treatment of sleeping difficulties: a survey of the general Swedish population. *Sleep Medicine*, 22, 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.03.016>
- Sateia, M. J. (2014). *International Classification of Sleep Disorders-Third Edition Highlights and Modifications*. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>

- Schiavi, R. C., White, D., & Mandeli, J. (1992). Pituitary-gonadal function during sleep in healthy aging men. *Psychoneuroendocrinology*, *17*(6), 599–609.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1287680>
- Schmid, S. M., Hallschmid, M., Jauch-Chara, K., Lehnert, H., & Schultes, B. (2012). Sleep timing may modulate the effect of sleep loss on testosterone. *Clinical Endocrinology*, *77*(5), 749–754. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04419.x>
- Schuster, M., Oberlinner, C., & Claus, M. (2019). Shift-specific associations between age, chronotype and sleep duration. *Chronobiology International*, *36*(6), 784–795.
<https://doi.org/10.1080/07420528.2019.1586719>
- Selvi, Y., Aydin, A., Boysan, M., Atli, A., Associations, ;, Between Chronotype, S., Quality, S., & Controls, A. D. S. I. P. W. M. D. A. H. (2010). Associations between chronotype, sleep quality, suicidality and depressive symptoms in patients with major depression and healthy controls. *Chronobiology International*, *27*, 1813–1828.
<https://doi.org/10.3109/07420528.2010.516380>
<https://doi.org/10.3109/07420528.2010.516380>
- Sheehan, D., Lecrubier, Y., Sheehan, H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. In *J Clin Psychiatry* (Vol. 59).
https://www.psychiatrist.com/JCP/article/_layouts/ppp.psych.controls/BinaryViewer.ashx?Article=/jcp/article/Pages/1998/v59s20/v59s2005.aspx&Type=Article
- Shigehara, K., Konaka, H., Sugimoto, K., Nohara, T., Izumi, K., Kadono, Y., Namiki, M., & Mizokami, A. (2018). Sleep disturbance as a clinical sign for severe hypogonadism: efficacy of testosterone replacement therapy on sleep disturbance among hypogonadal men without obstructive sleep apnea. *Aging Male*, *21*(2), 99–105.
<https://doi.org/10.1080/13685538.2017.1378320>
- Simor, P., Zavecz, Z., Pálosi, V., Török, C., & Köteles, F. (2015). The influence of sleep complaints on the association between chronotype and negative emotionality in young adults. *Chronobiology International*, *32*(1), 1–10.
<https://doi.org/10.3109/07420528.2014.935786>
- Soffer-Dudek, N., Sadeh, A., Dahl, R. E., & Rosenblat-Stein, S. (2011). Poor sleep quality predicts deficient emotion information processing over time in early adolescence. *Sleep*,

- 34(11), 1499–1508. <https://doi.org/10.5665/sleep.1386>
- Van den Berg, J. F., Kivelä, L., & Antypa, N. (2018). Chronotype and depressive symptoms in students: An investigation of possible mechanisms. *Chronobiology International*. <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1470531>
- Veldhuis, J. D., Iranmanesh, A., Godschalk, M., & Mulligan, T. (2000). Older Men Manifest Multifold Synchrony Disruption of Reproductive Neurohormone Outflow 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(4), 1477–1486. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.4.6546>
- Wang, C., Alexander, G., Berman, N., Salehian, B., Davidson, T., McDonald, V., Steiner, B., Hull, L., Callegari, C., & Swerdloff, R. S. (1996). Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men--a clinical research center study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(10), 3578–3583. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.10.8855804>
- Watts, A. L., & Norbury, R. (2017). Reduced Effective Emotion Regulation in Night Owls. *Journal of Biological Rhythms*, 32(4), 369–375. <https://doi.org/10.1177/0748730417709111>
- Wittmann, M., Dinich, J., Merrow, M., & Roenneberg, T. (2006). Social Jetlag: Misalignment of Biological and Social Time. *Chronobiology International*, 23(1–2), 497–509. <https://doi.org/10.1080/07420520500545979>
- Zarrouf, F. A., Artz, S., Griffith, J., Sirbu, C., & Kommor, M. (2009). Testosterone and depression: Systematic review and meta-analysis. In *Journal of Psychiatric Practice*. <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000358315.88931.fc>
- Zunszain, P., Hepgul, N., & Pariante, C. (2013). Inflammation and Depression. *Curr Topics Behav Neurosci*, 14, 135–151. https://doi.org/10.1007/7854_2012_211

15. Anexos

15.1 Certificado del curso de bioética del National Institutes of Health (NIH)

