

Trastorno afectivo estacional

D. Fresno^a, C. Pedrejón^b, A. Benabarre^c, J. Valle^a, A. Arrauxo^b y E. Vieta^c

^aServicio de Psiquiatría. Hospital de la Princesa. Madrid.

^bServicio de Psiquiatría. Hospital Clínico. Santiago de Compostela. La Coruña. España.

^cServicio de Psiquiatría. Corporació Sanitària Clínic. Barcelona.

Puntos clave

- El trastorno afectivo estacional (TAE) se caracteriza por la presencia de episodios depresivos con importante clínica atípica (es decir, hipersomnia e hiperfagia), que acontecen de manera recurrente al llegar el otoño-invierno; también pueden aparecer síntomas de hipomanía al llegar la primavera-verano.
- Su prevalencia es más elevada en latitudes norte altas, varía entre distintos grupos étnicos, es mayor en mujeres y más frecuente en el grupo de edad entre 20 y 40 años.
- Se han estudiado sus bases biológicas y en ellas parecen implicados diversos factores, fundamentalmente genéticos, neuroendocrinos y electrofisiológicos.
- El TAE responde favorablemente a la fototerapia que, de hecho, es el tratamiento de primera línea. Los antidepresivos pueden estar indicados, y los más estudiados son la fluoxetina y la sertralina (ambos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina).

Epidemiología del trastorno afectivo estacional

Magnusson publicó, en 2000, una revisión y una sistematización de los estudios epidemiológicos del TAE, y halló que, en los 20 estudios retrospectivos examinados, la prevalencia de este trastorno varía entre el 0 y el 9,7%. Asimismo, concluyó que la prevalencia del TAE es más elevada en latitudes norte altas y es variable en los distintos grupos étnicos. Las cifras resultaron especialmente bajas en Japón (un 0,86% en la forma invernal, aunque de incluirse la forma estival la cifra se eleva hasta el 1,8%)¹⁻³. Estudios en adolescentes reflejan prevalencias entre el 3,3 y el 13,2%⁴⁻⁶. Por sexos, la mayoría de los estudios arrojan ratios mujer:varón en torno a 3-4:1^{2,7}.

Aspectos históricos

Hipócrates (460-370 a. C.) describió la importancia de los cambios de estación en la génesis de algunas enfermedades, así como los grandes cambios corporales inducidos por el frío o el calor. Pinel (1745-1826) publicó en 1806, en uno de los primeros libros de texto de psiquiatría, la implicación de la estacionalidad en las enfermedades mentales. Esquirol (1772-1840) contribuyó a establecer el concepto de los trastornos afectivos estacionales con la publicación de los primeros datos epidemiológicos referentes a la enfermedad, con la descripción de casos clínicos y de formas “subclínicas” que afectarían a un alto porcentaje de la población. Ya en el siglo XX, Kraepelin (1856-1927) describió, en su tratado *Manic-depressive insanity and paranoia*, casos de sujetos que, de un modo repetitivo, experimentaban fases depresivas en otoño-invierno y fases hipomaniacas en verano. Se ha comentado ya la trascendencia del trabajo de Rosenthal, publicado en 1984, en *Archives of General Psychiatry*, donde, entre otras cosas, se acuñó el nombre del trastorno. Hoy día, el síndrome es reconocido por las clasificaciones del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*, cuarta edición (*DSM-IV*) y la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión (CIE-10). Hay estudios que confirman una estabilidad diagnóstica satisfactoria para el TAE⁸.

Clínica del trastorno afectivo estacional

Los episodios depresivos del TAE se caracterizan por la presencia de las alteraciones del humor propias de la depresión, como tristeza, anhedonia, ansiedad, irritabilidad, astenia y probablemente disminución de la libido. Una característica frecuente es el predominio de síntomas vegetativos: hipersomnia, aumento de apetito, aumento de peso, abatimiento físico e hipersensibilidad al rechazo interpersonal. Clínicamente, la fase depresiva del TAE se asemeja al trastorno depresivo atípico.

Estos síntomas descritos como característicos y descriptivos de la depresión atípica se señalaron como los más habituales en la depresión invernal del TAE (tabla I). Así, en el trabajo de Rosenthal et al¹ la hipersomnia la presentaba un 97% de los pacientes y el aumento de peso y la apetencia por los hidratos de carbono un 76% para ambos síntomas. También se daba un aumento en la frecuencia de las comidas, fundamentalmente en la segunda mitad del día, seleccionando alimentos con alto contenido de azúcares, propuestos como más serotoninérgicos (particularmente dulces y alimentos ricos en almidón) y que ingerirían predominante en la tarde-noche⁹. Esto podría relacionarse con la habilidad de los hidratos de carbono para libe-

Tabla I. Síntomas en el trastorno afectivo estacional (%)*

Tristeza	78-100
Ansiedad	72-100
Irritabilidad	75-90
Disminución de actividad física/fatiga	87-100
Aumento del apetito	25-83
Apetencia por hidratos de carbono	58-83
Aumento de peso	38-86
Aumento del tiempo de sueño	39-97
Somnolencia diurna	51-98
Disminución de la libido	65-75
Aislamiento social	67-100
Dificultades laborales	69-100
Dificultades interpersonales	95-100
Disminución de la concentración	83-96
Ideación suicida	33-66

*Rango de porcentajes de las muestras de los estudios citados en la tabla V.

Tabla II. Criterios NIMH para el trastorno afectivo estacional

- Historia de trastorno afectivo mayor (según Research Diagnostic Criteria)
- Dos o más años consecutivos con depresión de inicio en otoño-invierno y remisión en la primavera y verano siguiente
- Ausencia de otro trastorno psiquiátrico del eje I
- Ausencia de factores psicosociales estacionales que puedan justificar el cambio clínico en el humor y la conducta

Tomada de Rosenthal et al, 1984.

rar insulina e, indirectamente, mejorar la transmisión serotoninérgica. Se ha encontrado que los depresivos estacionales tenían una mayor amplitud en los cambios de apetito a lo largo del año –en invierno aumentaban la ingesta de hidratos de carbono– y dormían más (básicamente los fines de semana y más las mujeres que los varones), con un 24% de sujetos que hacía siestas de forma sistemática¹⁰. Se ve una diferencia con la clínica endógena típica, caracterizada por la pérdida de apetito y peso, insomnio de segunda fase, empeoramiento matutino y alteraciones específicas en el registro polisomnográfico.

La somnolencia diurna intensa se presentaría a pesar del aumento del sueño nocturno. La ideación suicida es un aspecto que se recoge escasamente en los estudios, y se dispone de poca información. En un estudio Allen et al¹¹ recogen a un 33% de los sujetos.

Se han desarrollado diseños de investigación clínica para comparar la sintomatología de la depresión estacional y la de la no estacional. Este diseño lo utilizaron numerosos equipos, y se pudo establecer que la atipicidad de la clínica depresiva es más frecuente en el TAE^{11,12}. Garvey et al¹³ destacan una diferencia significativa en la mayor duración del sueño (un 72 frente a un 15%) y apetencia por los hidratos de carbono (el 67 frente al 23%) con cambios estacionales en el sueño y con presencia de disforia en días nublados (durante las remisiones de la clínica depresiva). De todas formas, la presencia de algunos síntomas de atipicidad no conllevaría la identificación del TAE con la depresión atípica. En el trabajo de Tam et al¹⁴ sólo el 26% de los pacientes con TAE cumpliría criterios del *DSM-IV* para la depresión atípica.

Por tanto, la clínica sigue siendo inespecífica y no patognomónica, y el diagnóstico debe ser longitudinal, basado en un patrón recurrente de depresiones invernales, tengan o no sintomatología atípica. En las tablas II y III se recogen los criterios diagnósticos para el TAE.

La mayoría de los estudios no recoge el patrón de variación circadiana de la sintomatología. Los datos de los que se dispone describen un patrón de empeoramiento matutino presente en el 35-75% de los casos^{11,15}. Durante los episodios existe una repercusión funcional en la vida social y familiar de los pacientes. Las dificultades en el trabajo aparecen en más del 70%; el aislamiento social, entre el 65 y el 100%, y las dificultades en la relación interpersonal en casi la totalidad de los sujetos.

Algunos autores han señalado que en algunos casos es posible que se produzca una exacerbación de los síntomas depresivos en la primavera, una vez que remite la depresión invernal. Estos casos se caracterizarían más por un humor depresivo que por la presencia de hipersomnia y astenia-adinamia¹⁶.

Bases biológicas del trastorno afectivo estacional

La psiquiatría biológica tiende a buscar la etiología y la fisiopatología de las enfermedades mentales como único camino para hallar un tratamiento adecuado. En las últimas décadas se ha

Tabla III. Criterios para el diagnóstico del trastorno afectivo estacional

DSM-III R	CIE-10	DSM-IV
Inicio regular de los episodios en un período de 60 días	Inicio regular de los episodios en un período de 90 días	Relación regular temporal con una época particular del año
Excluye estresor estacional psicosocial		Excluye estresor estacional psicosocial
Remisión total o cambio a (hipo)manía en un período de 60 días	Remisión en un período particular de 90 días	Remisión total o cambio a (hipo)manía en una época determinada del año
3 o más episodios; 2 en 2 años consecutivos; ratio 3/1 (estacional/no estacional)	3 o más episodios consecutivos; episodios estacionales significativamente superiores a los no estacionales	Episodios depresivos mayores estacionales y ninguno no estacional en los últimos dos años; mayor número de episodios estacionales que no estacionales
Se puede aplicar a trastorno bipolar, el trastorno depresivo mayor recurrente y el trastorno depresivo mayor no especificado	Aplicable a la depresión mayor	Se puede aplicar a trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno depresivo mayor recidivante
No se excluye por la presencia de otros trastornos	No se excluye por la presencia de otros trastornos	No se excluye por la presencia de otros trastornos

avanzado mucho en el estudio biológico de los trastornos afectivos: estudios de alteración de neurotransmisores y receptores en los trastornos depresivos, estudio de factores biológicos predictores de recaída en trastornos bipolares, bases biológicas del viraje en los trastornos bipolares, etc.

Teniendo en cuenta el contexto en el que se dan los TAE y atendiendo a la terapéutica de la entidad (sobre todo la fototerapia), es lógico pensar que en estos trastornos desempeña un papel primordial la alteración biológica de diferentes sistemas: alteraciones endocrinológicas, electrofisiológicas, de neurotransmisores, etc. Seguidamente, nuestro propósito es resumir las diferentes investigaciones referentes a las bases biológicas de la etiología de los TAE.

Genética y trastorno afectivo estacional

Existen numerosos trabajos en los que se ha investigado la influencia de la genética en el TAE. La mayoría estudia la asociación familiar. Si bien hay estudios en gemelos, no están dedicados al TAE, sino más bien al fenómeno de la estacionalidad. Rosenthal observó que, de 7 niños con TAE, 5 tenían un progenitor con el trastorno¹⁷. Dos años después, Thompson et al reclutaron a 51 pacientes, de los cuales el 25 y el 14% tenían familiares de primer grado con enfermedad afectiva y TAE, respectivamente¹⁸. Los porcentajes para esa misma asociación hallados por Lam et al, en 1989, tras examinar 46 casos fueron diferentes: un 64 y un 13%¹⁹. La mayor prevalencia de TAE entre los familiares de casos también la apreciaron Allen et al¹¹ (el 27% en familiares de primer grado). La asociación no solamente se producía con patología afectiva: White et al²⁰ hallan que un 66% de los 61 pacientes observados tiene familiares con TAE, depresión no estacional o abuso de alcohol²⁰. Un estudio de 129 familias japonesas no halló asociación entre los cambios estacionales de comida y sueño de padres biológicos e hijos²¹. Por otro lado, Stamenkovic et al publican, en 2001, un estudio en que comparan la asociación de la enfermedad psiquiátrica en familiares de primer grado de pacientes con TAE y de pacientes con enfermedad afectiva no estacional. Los porcentajes fueron del 16,5 y el 19%, diferencia que no resultó significativa²².

Melatonina y ritmo circadiano

Diversos hechos apuntan hacia un papel de la melatonina en la fisiopatología del TAE. Así, existen evidencias de que la fototerapia induce un descenso en la secreción de melatonina durante la noche²³. Además, el inicio de dicha secreción se comportaría como un marcador del ritmo circadiano²⁴. Por otro lado, la exposición a la luz ordinaria (sin la elevada intensidad de la fototerapia) no suprime la secreción nocturna de melatonina^{1,25} y, además, no tiene efecto antidepressivo. Todos estos hallazgos apoyaban la tesis de Lewy.

De este modo, la primera hipótesis fisiopatológica fue la siguiente: la base de los cambios afectivos en los pacientes afectados de TAE descansa sobre una alteración del ritmo circadiano relacionada con un incremento en la secreción nocturna de melatonina, y la fototerapia ejercería su efecto antidepressivo corrigiendo las alteraciones del ritmo. Se llevaron a cabo muchos estudios para replicar los hallazgos de Lewy^{26,27} y en todos ellos los resultados apuntaron hacia lo expuesto por él. La administración de melatonina oral en pacientes con TAE tratados con fototerapia provocaba remisión del efecto antide-

presivo en los síntomas atípicos pero no en los típicos²⁸. Otros autores han relacionado los síntomas atípicos directamente con el déficit de exposición a la luz diurna: Espiritu et al, en 1994, publicaron un trabajo en el que se demostró que los sujetos que se exponían a valores bajos de iluminación presentaban más síntomas depresivos atípicos que los más expuestos²⁹. De cualquier modo, es obvio que la luz desempeña un papel primordial en la fisiopatología del trastorno.

En los estudios fisiológicos referentes al ritmo circadiano se ha demostrado que la melatonina es la hormona clave. Se sintetiza a partir del triptófano, que se transforma en serotonina y ésta a melatonina en la glándula pineal³⁰ que aporta la información del día y la noche a todos los tejidos del organismo. La glándula pineal y la melatonina podrían relacionarse con la luz del mundo exterior mediante la retina y sus fotorreceptores, mediando el hipotálamo entre la retina y la glándula pineal³¹. Las bases biológicas del TAE deberían buscarse entonces en alteraciones en diferentes puntos de la vía explicada. En los sujetos predispuestos al TAE y con poca exposición a la luz acontecería algo similar a lo que fisiológicamente tiene lugar con la melatonina durante la noche, hecho que podría implicar una alteración del ritmo circadiano.

No obstante, no todos los estudios serían favorables a esta hipótesis. El bloqueo betaadrenérgico ejerce una supresión de la secreción de melatonina. Si atendemos a la hipótesis expuesta, los bloqueadores beta podrían servir de antidepressivos en los TAE. En un estudio en que Rosenthal (1988)³² comparó el efecto antidepressivo de atenolol frente a placebo en pacientes con TAE, no se observaron diferencias significativas a favor del atenolol. Por otro lado, algunos autores han demostrado valores plasmáticos de melatonina inferiores en sujetos con TAE al compararlos con los controles, pero las muestras son muy pequeñas y los estudios podrían estar sujetos a errores estadísticos. Pese a que algunos estudios consideran más beneficiosa la administración de fototerapia por las mañanas, no hay acuerdo acerca de qué momento del ciclo circadiano es el más idóneo. Algunos responden al tratamiento por la tarde, pero en menor proporción³³ (tabla IV).

Implicación etiopatogénica de los neurotransmisores

Desde los años setenta se han relacionado algunos neurotransmisores cerebrales y sus metabolitos con la etiopatogenia de



Tabla IV. Melatonina y ritmo circadiano como hipótesis fisiopatológica

Estudios que apoyan las hipótesis

La fototerapia induce un descenso en la secreción de melatonina durante la noche (Lewy, 1980)

La melatonina como un marcador del ritmo circadiano (Lewy, 1987)

La exposición a la luz ordinaria no suprime la secreción nocturna de melatonina (Rosenthal, 1984 y 1985)

La administración de melatonina implica una remisión del efecto antidepresivo sobre los síntomas atípicos (Rosenthal, 1986)

La disminución de la exposición a la luz diurna se relaciona con sintomatología depresiva atípica (Espiritu, 1994)

Estudios que no apoyan las hipótesis

Los bloqueadores beta (que disminuyen la secreción de melatonina), no ejercen efectos antidepresivos (Rosenthal, 1988)

Estudios en los que se han hallado niveles bajos de melatonina en pacientes con TAE

TAE: trastorno afectivo estacional.

los trastornos afectivos. Se han estudiado neurotransmisores en la fase de viraje de los trastornos bipolares³⁴. Parece lógico relacionar las alteraciones en esta área con el TAE. Éstos podrían predisponer para presentar la enfermedad más que causarla.

Serotonina

Diversos estudios apuntan hacia una potencial implicación de la serotonina en la fisiopatología del TAE. Hemos señalado antes que la serotonina es un precursor de la melatonina³⁰. Muchos procesos fisiológicos en animales siguen patrones estacionales, con una base hormonal que, a su vez, depende en última instancia de la neurotransmisión³⁵. Se han identificado variaciones estacionales del metabolismo de la serotonina³⁶. La serotonina cerebral *post mortem* podría disminuir en invierno³⁷, y ese déficit del neurotransmisor podría relacionarse con los síntomas vegetativos³⁸⁻⁴⁰, de manera que la tendencia a ingerir hidratos de carbono y el aumento de peso tratarían de compensar de alguna forma ese déficit aportando precursores para la síntesis. Fernstrom, en 1987, publicó un trabajo en el que se ponía en duda la relación mencionada⁴¹. Dado que la serotonina incrementa los valores de prolactina (PRL) en plasma sería lógico pensar en un descenso de los valores plasmáticos de PRL en el TAE, algo que evidenció Reichlin en 1981⁴². Además, la secreción de PRL en respuesta a la d-l-fenfluramina en el TAE parece ser menor⁴³, pero hay trabajos que cuestionan estos resultados^{44,45}. Otros datos a favor de la implicación de la serotonina en este trastorno serían la hipersensibilidad a los agonistas serotoninérgicos^{46,47}, la remisión específica de síntomas con agentes serotoninérgicos, en concreto de la avidez por hidratos de carbono⁴⁸ y la mejoría clínica con precursores de la serotonina (5-hidroxitriptófano). Además, la depleción rápida de triptófano en pacientes con TAE remite el efecto antidepresivo de la fototerapia⁴⁹. Finalmente, los transportadores para la serotonina podrían estar aumentados en el TAE^{50,51}, algo que revertiría con la fototerapia⁵¹ y que Rurhmann et al⁵², en 1991, no logró reproducir. Mellerup utilizó paroxetina tritiada al estimar que esta molécula aportaba mejor información referente

Tabla V. Pruebas a favor y en contra de la hipótesis fisiopatológica serotoninérgica

Pruebas a favor

Variaciones estacionales del metabolismo de la serotonina (Lacoste, 1989)

Disminución de la serotonina cerebral *post mortem* en invierno (Carlson, 1980)

Relación de síntomas vegetativos con el déficit serotoninérgico (Wurtman, 1988)

Disminución de los valores plasmáticos de PRL en el TAE (Reichlin, 1981)

Disminución de la respuesta a la d-l-fenfluramina en el TAE en cuanto a la secreción de PRL y cortisol (Coiro, 1993)

Hipersensibilidad a los agonistas serotoninérgicos en el TAE (Jacobsen, 1987; Joseph-Vanderpool, 1993)

Remisión específica de síntomas con agentes serotoninérgicos (O'Rourke, 1987)

Mejoría clínica con precursores de la serotonina (5-HTP)

Aumento de los transportadores para la serotonina en el TAE (Mellerup, 1993)

Pruebas en contra

Sin cambios del ácido 5-HIAA en el LCR entre casos y controles y entre tratados con fototerapia y no tratados

Hallazgo de hiperactividad serotoninérgica matutina (Jacobsen, 1987)

No incremento del cortisol ni la prolactina después de la administración de 200 mg de 5-HTP (Jacobsen, 1987)

Discrepancia en los estudios de estimulación con d-l-fenfluramina (Yatham, 1995; Monteleone, 1997)

PRL: prolactina; TAE: trastorno afectivo estacional; 5-HTP: 5-hidroxitriptófano; 5-HIAA: 5-hidroxiindolacético; LCR: líquido cefalorraquídeo.

al número de transportadores neuronales que la imipramina y expuso una crítica referente al tamaño muestral de los estudios de sus antecesores. La fototerapia parece normalizar la actividad serotoninérgica de manera paralela a la normalización clínica.

En definitiva, los TAE se relacionarían con una disregulación a la baja de la actividad serotoninérgica que daría lugar a una "hipersensibilidad" a algunos agentes agonistas serotoninérgicos. En cambio, la hipótesis de la hipofunción serotoninérgica no explica algunos hechos. El metabolito más importante de la serotonina, el ácido 5-hidroxiindolacético, no difiere en el líquido cefalorraquídeo (LCR) entre los casos y los controles, y tampoco varía en función de haber recibido o no fototerapia. Jacobsen et al²⁷, en 1987, pusieron en duda la hipótesis en función de una hiperactividad serotoninérgica matutina hallada en los TAE. Asimismo, no se objetivaron diferencias significativas en la secreción de cortisol y la prolactina tras la administración de 200 mg de 5-hidroxitriptófano (tabla V).

Noradrenalina

En diferentes trabajos, muchos de ellos estudiando la fisiopatología del trastorno bipolar con cicladores rápidos, se ha hallado una disminución de la noradrenalina (NA) cerebral en función a un descenso en orina de su metabolito, el 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG), durante las fases depresivas³⁴. En este sentido, se han llevado a cabo varios estudios de la actividad noradrenérgica en pacientes afectados de TAE.

Algunos autores han demostrado una relación inversamente proporcional entre los valores de noradrenalina en plasma y

las puntuaciones obtenidas por la Escala de Hamilton para la depresión: a menores valores de NA, mayores puntuaciones en la Escala de Hamilton⁵³. Los experimentos continuaron con la exposición a fototerapia (2.500 lux durante 2,5 h al día, mañana y tarde). Algunos investigadores objetivaron unos incrementos de los valores de NA directamente proporcionales a la mejoría del estado de ánimo; en cambio otros, como Rudorfer, no hallaron cambios en ninguna amina biógena⁵³.

Si se comparan los valores de NA de los pacientes con TAE con los valores de los sujetos control, no se hallan diferencias estadísticamente significativas. No obstante, durante el invierno (menor período de luz diurna) los valores son algo inferiores en los casos.

Rosenthal et al publicaron un estudio en que se evaluaban los valores de MHPG en el LCR de pacientes con TAE y no hallaron diferencias significativas al compararlos con el grupo control. Después del tratamiento de los trastornos afectivos no estacionales con antidepresivos como la desipramina, el bupropión, la tranilcipromina, la clorgilina, etc., se ha descrito una disminución en el recambio corporal de la NA⁵⁴. Linnoila, en 1982, objetivó un descenso en la eliminación del ácido 3-metoxi-4-hidroxi-mandélico (AVM) y del MHPG así como un incremento en el cociente normetanefrina (NMN)/recambio corporal de la NA (NA + NMN + AVM + MHPG), después de un tratamiento con desipramina en pacientes con trastorno afectivo no estacional⁵⁵. Anderson et al, en 1992, realizaron estudios en orina similares a los anteriores con pacientes afectados de TAE que recibían fototerapia⁵⁶. Objetivaron una disminución estadísticamente significativa postratamiento de las puntuaciones de Hamilton específicas para el TAE, de los valores de eliminación urinaria de NA, de NMN y de AVM, pero la reducción de la secreción del MHPG no fue estadísticamente significativa. La diferencia clave entre la respuesta a la fototerapia de los TAE y la respuesta a los fármacos antidepresivos de los trastornos afectivos no estacionales fue que no se halló el anteriormente mencionado incremento del cociente NMN/recambio corporal de la NA. Ello podría explicarse como que las alteraciones producidas en la secreción de la noradrenalina y su metabolismo son diferentes debido al bloqueo de la recaptación de la NA por parte de los antidepresivos. Siguiendo esta línea de razonamiento, existen algunos estudios que han demostrado una respuesta al tratamiento con alprazolam en los TAE. Al examinar el cociente después de una semana de tratamiento tampoco se objetivó el incremento esperado, pero lo más interesante es que en aquellos sujetos con trastorno afectivo no estacional que reciben alprazolam tampoco tiene lugar el incremento. En definitiva, estos hallazgos sugieren la hipótesis de que la fototerapia y otras formas de tratamiento antidepresivo inducen un descenso de los valores de eliminación urinaria de NA y sus metabolitos. Además nos aportan información sobre el mecanismo de acción de los algunos fármacos (tabla VI).

Dopamina

Los estudios con la dopamina son menos numerosos y aportan información más controvertida que los de la serotonina. Como ya se ha mencionado, la dopamina ejerce un papel de inhibición tónica sobre la secreción de prolactina en la circulación portal hipotálamo-hipofisaria. Tanto es así que algunos autores⁵⁷ han utilizado los estudios de la secreción de prolactina para determinar la actividad dopaminérgica en pacientes afectados no estacionales.

Tabla VI. Pruebas a favor y en contra de la hipótesis fisiopatológica noradrenérgica

Pruebas a favor

A menores valores plasmáticos de NA, mayores puntuaciones en la escala de Hamilton (Rudorfer, 1993)

Incremento de los valores de NA después del tratamiento con fototerapia directamente proporcionales a la mejoría afectiva

Menores valores de NA en invierno en los casos que en los controles

La fototerapia da lugar a una disminución en los valores de eliminación urinaria de NA y sus metabolitos

Pruebas en contra

No existen diferencias en los valores de MHPG en el LCR entre casos y controles

NA: noradrenalina; MHPG: 3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol;
LCR: líquido cefalorraquídeo.

Depue et al, en 1989, describieron una disminución nocturna de los valores de prolactina en pacientes con TAE en fase depresiva que no se corrigió después de la fototerapia⁵⁸. Este hecho es congruente con el déficit serotoninérgico (que induciría un descenso en la síntesis de prolactina), pero a diferencia de lo visto con el sistema serotoninérgico la alteración no revierte tras el tratamiento con fototerapia. En principio, este decremento en la síntesis de prolactina debería relacionarse con un exceso de actividad dopaminérgica. Posteriormente, Jacobsen et al⁴⁶, en 1987, hallaron unos valores de prolactina normales o incrementados en los casos en relación con los controles. Depue y Jacobsen se explicaron las alteraciones en la secreción de la prolactina según un hipotético déficit dopaminérgico, aunque ello no sea congruente aplicando los conocimientos fisiológicos actuales. Se postuló que quizá esta alteración tuviera que ver con un “epifenómeno bioquímico” de todo el trastorno. En cualquier caso, el último trabajo publicado al respecto⁵⁹ apunta hacia una menor secreción de prolactina en los casos de TAE que en los controles y, al igual que lo descrito por Depue, no se objetivaron diferencias en la secreción después del tratamiento con fototerapia. En 2001, se publicó un estudio en que se hallaron datos que sugerían una disminución de los lugares de unión del transportador de do-

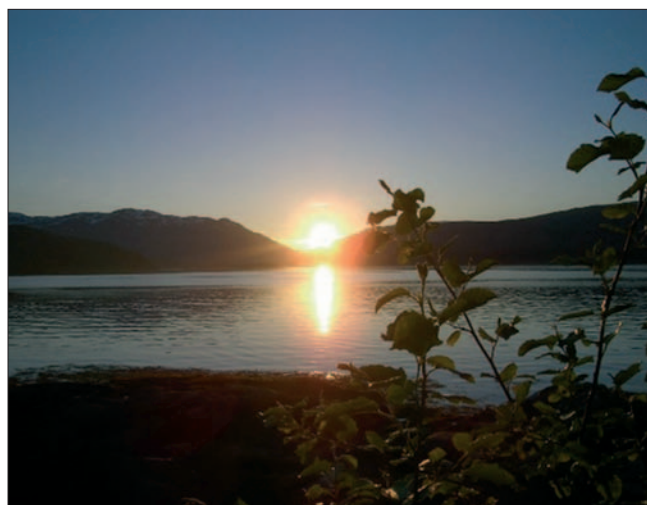


Tabla VII. Pruebas a favor y en contra de la hipótesis fisiopatológica dopaminérgica

Pruebas en favor

Disminución nocturna de los valores de PRL en el TAE
Papel de la dopamina en la fisiopatología del viraje en el TAE

Pruebas en contra

Estudios en los que se hallan niveles normales de PRL en el TAE (Jacobsen, 1987)
Los trabajos con ácido homovanílico no aportan diferencias significativas entre los casos y los controles. Tampoco hay diferencias después de la fototerapia (Skwerer, 1989)

PRL: prolactina; TAE: trastorno afectivo estacional.

Tabla VIII. Hallazgos en el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal

TSD supresores en el TAE (James, 1986)
No existen diferencias en el cortisol plasmático entre casos y controles (James, 1986)
Hipersensibilidad del sistema hipófiso-adrenal a los serotoninérgicos (Jacobsen, 1987)

TSD: test de supresión de la dexametasona; TAE: trastorno afectivo estacional.

Tabla IX. Hallazgos sobre el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo

Incremento de la TSH, T₃ y T₄ durante el invierno en la población normal (Lacoste, 1989)
Disminución de los valores de TSH en los casos de TAE (Skwerer, 1989)
Posible hipotiroidismo central en los TAE

TSH: tirotropina; T₃: triyodotironina; T₄: tiroxina; TAE: trastorno afectivo estacional.

pamina estriatal en pacientes con TAE en fase depresiva no tratados. No se supo si ello era un defecto primario o un mecanismo para compensar una hipotética baja disponibilidad de dopamina en el espacio sináptico durante una fase depresiva, pero hace intuir alteraciones de la neurotransmisión dopaminérgica en el TAE⁶⁰.

Al estudiar el metabolito más importante de la dopamina en el LCR, el ácido homovanílico, no se hallaron diferencias significativas entre casos y controles. Tampoco se evidenciaron cambios de los valores de este metabolito después del tratamiento con fototerapia⁶¹.

A diferencia de la serotonina, la dopamina se relaciona más estrechamente con la fase hipomaniaca estival de los TAE y, sobre todo, con el proceso de viraje que con la fase depresiva. Se han llevado a cabo muchos estudios de la actividad dopaminérgica en el proceso de viraje de los trastornos bipolares³⁴. Bunney et al⁶², en 1977, ya describieron una hipótesis de hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos que explicaría el cambio fásico de la depresión hacia la hipomanía⁶³. En este sentido, cabría estudiar si la dopamina desempeña un papel importante, específicamente en la fase hipomaniaca de los TAE, atendiendo a la semejanza clínica con el trastorno bipolar tipo II (tabla VII).

Implicación de los principales ejes hormonales

Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal

En la década de los ochenta se describieron las anomalías existentes en el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal de sujetos con trastornos afectivos no estacionales⁶³. James et al, en 1986, estudiaron el mencionado eje en pacientes afectados de TAE mediante el test de supresión de la dexametasona (TSD)⁶⁴. Al analizar los resultados no se hallaron las mismas alteraciones que en los trastornos afectivos no estacionales: no se evidenciaron diferencias en los valores de cortisol plasmático entre los casos y los controles y los tests fueron supresores. Tampoco el tratamiento con fototerapia supuso un cambio en la secreción del cortisol.

Ya hemos visto que, cuando Jacobsen en 1987 administró la m-clorofenilpiperazina (m-CPP, agonista serotoninérgico), objetivó un incremento en los valores de cortisol, que explicó como una hipersensibilidad del sistema hipófiso-adrenal a los agentes serotoninérgicos. En definitiva, puede ser que los sujetos afectados de TAE tengan tendencia a niveles bajos de cortisol plasmático que inducen una hipersensibilidad de los receptores para la corticotropina (ACTH), lo que da lugar a una "normalización de los valores de cortisol". Debemos recordar que, como ya se ha expuesto, el déficit serotoninérgico puede implicar el descenso de cortisol. Oren et al, en 1996, publicaron el hallazgo de unos valores de cortisol similares en 22 casos y 24 controles, y que no se afectaban con el tratamiento con fototerapia⁵⁹. Una posible explicación sería que la hipersensibilidad de los receptores para la ACTH hubiera dado lugar a la normalización de la cortisolemia en los casos.

Hay estudios en pacientes bipolares tipo I a los que se les administró hormona estimulante de la corticotropina (CRH) y se objetivaron unos valores resultantes de ACTH y cortisol plasmáticos diferentes de los de los controles. Además, se demostró la posible utilidad del CRH con la respuesta de la ACTH como predictor biológico de recaídas en forma de fase depresiva para los pacientes bipolares tipo I en remisión⁶⁵. En este contexto y teniendo en cuenta las evidencias de hipersensibilidad de los receptores de la ACTH en el TAE, sería muy interesante establecer estudios de estimulación con CRH en estos pacientes, midiendo los valores de ACTH y cortisol resultantes. Sería muy interesante también establecer estudios semejantes en pacientes bipolares tipo II con el fin de objetivar posibles semejanzas biológicas con el TAE (tabla VIII).

Eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo

Existen estudios que demuestran cambios estacionales en la secreción de tirotropina (TSH), triyodotironina (T₃) y tiroxina (T₄): Lacoste y Wirz-Justice, en 1989, publicaron un incremento en los niveles de TSH, T₃ y T₄ durante los meses de invierno en población normal. Skwerer et al publicaron, en 1989, una disminución de los valores de TSH en pacientes con TAE al compararlos con sujetos controles^{36,61}.

Rosenthal et al, en 1984, no hallaron diferencias estacionales en la respuesta de la TSH a 500 µg de hormona liberadora de tirotropina (TRH) i.v. Ello contrasta con lo publicado por Lacoste y Wirz-Justice referente a que durante los meses de invierno la TSH de la población normal es más sensible a la TRH que durante los meses de verano, y así incrementar sus valores basales. Lacoste y Wirz-Justice halla-

ron que con una estimulación con 200 µg de TRH se conseguía objetivar el incremento de la TSH durante el invierno, considerando excesiva la estimulación de Rosenthal. Quizá su estimulación con 500 µg de TRH era tan importante que daba lugar a incrementos de la TSH durante los meses de verano e invierno. Como alternativa hipotética, los pacientes afectados de TAE podrían tener una respuesta inferior de lo normal a la TRH.

Otros estudios posteriores han demostrado la existencia de un posible hipotiroidismo central en los pacientes con TAE. Se estimuló con TRH a 7 casos y 8 controles durante los meses de invierno (en fase depresiva) y durante los meses de primavera-verano (en fase eutímica). Los resultados de todas las estimulaciones cursaron con unos menores niveles de la TSH en los casos que en los controles independientemente de la estación⁶⁶. Debemos tener en cuenta que los niveles de hormonas tiroideas periféricas libres eran normales, luego el fenómeno no podría obedecer a un hipotiroidismo primario. Tampoco puede relacionarse el déficit de respuesta con el efecto inhibitorio del cortisol, ya que los valores de éste eran normales.

Oren et al describieron, en 1996, unos valores basales de TSH (sin estimulación con TRH) similares en casos y en controles, pero objetivaron un descenso después del tratamiento con fototerapia⁵⁹ (tabla IX).

Metabolismo y trastornos afectivos estacionales

Se ha descrito que los síntomas atípicos asociados a las fases depresivas invernales de los TAE se asocian a cambios del metabolismo en el sentido de una tendencia al incremento del metabolismo de reserva. El incremento de la ingesta de hidratos de carbono, la hipersomnia y el aumento de peso fomentan el mencionado predominio de la reserva de calorías⁶⁷. El tratamiento con fototerapia se ha relacionado con una pérdida de peso y por lo tanto con una reversión del metabolismo tendente a la reserva. Cuando se calcula el metabolismo en sujetos con TAE y controles, se observa una similitud en el metabolismo de base. No obstante, llama la atención la respuesta a la fototerapia: los controles no cambian su metabolismo mientras que los casos sí pierden peso⁶¹. Se ha demostrado que no se pueden explicar los cambios metabólicos por los efectos de la NA o de las hormonas tiroideas. Por tanto, se hipotetiza que el metabolismo debe implicar un papel importante en la etiopatogenia de los TAE.

Estudios electrofisiológicos y arquitectura del sueño

Alteraciones electroencefalográficas

Como ya sabemos, en los trastornos afectivos no estacionales se han descrito alteraciones electroencefalográficas (EEG) del sueño: acortamiento de la latencia de sueño REM, disminución del tiempo y el porcentaje de sueño delta, disminución de la eficiencia del sueño, etc.⁶⁸ (tabla X).

En el apartado de la evolución clínica de los TAE hemos estudiado alteraciones del sueño: hipersomnia (incremento longitudinal del sueño), sueño inquieto y sueño no reparador. Es lógico pensar que estas alteraciones clínicas descansan sobre una base de cambios en el EEG.

Skwerer et al publicaron, en 1989, un estudio llevado a cabo con 15 pacientes de TAE y 9 controles, y hallaron un incre-

Tabla X. Alteraciones del sueño en el trastorno afectivo estacional

Incremento longitudinal del sueño
Sueño inquieto
Sueño no reparador
Disminución del sueño delta durante el invierno.
Inexistencia del incremento de la latencia REM en los TAE

TAE: trastorno afectivo estacional.

mento en la longitud del sueño durante los meses de invierno en el grupo de los casos (409,7 min de sueño en invierno y 348,4 min de sueño en verano). En el grupo de los controles no se hallaron diferencias significativas. Además, los casos presentaron menor tiempo de sueño delta en invierno que en verano y la proporción de fase REM fue similar en todas las estaciones del año.

En otro trabajo de Jacobsen et al⁶⁹, en 1987, se estudiaron variables diurnas que se relacionan con el sueño: la somnolencia diurna, la depresión, la fatiga y la ansiedad. La muestra la constituyeron 12 pacientes afectados de TAE y 12 sujetos control. Se les pasaron encuestas con una frecuencia de 2 h, desde las 7.00 hasta las 23.00 h, durante 3 días consecutivos. Se objetivó mayor somnolencia, depresión, fatiga y ansiedad durante los meses de invierno en el grupo de los casos. En verano, no hubo diferencias significativas. De ello se deduce la importancia del ritmo circadiano en la fisiopatología del TAE.

Skwerer describe un estudio intervencionista con fototerapia. Se administraron 2.500 lux durante 2,5 h cada mañana y tarde a 17 pacientes y 7 controles. Al estudiar los EEG durante el sueño se objetivó un incremento del tiempo de sueño delta, del porcentaje de sueño delta y de la eficiencia del sueño en los casos (que todos fueron tratados) y no en los controles. El tiempo total de sueño REM y el porcentaje de sueño REM antes de la fototerapia era muy superior en los casos. En este sentido, al administrar el tratamiento, también desaparecieron las diferencias entre casos y controles.

Anderson et al, en 1994, publicaron un estudio en el que se replicaron los hallazgos electroencefalográficos previos así co-



mo el “efecto corrector” de la fototerapia⁵⁶. No obstante, se puso en duda la hipersomnia como síntoma guía del TAE basándose en que se halló un incremento de las horas de sueño en población normal durante los meses de otoño-invierno. Al analizar la correlación de la hipersomnia con el resto de la sintomatología del TAE resultó ser más baja de lo esperado. En definitiva, Anderson et al propusieron que la hipersomnia podría obedecer a una magnificación en los TAE de la tendencia a un incremento de las horas de sueño durante el invierno de la población normal.

Un dato muy interesante es la inexistencia de incremento de la latencia REM en los TAE. De hecho, ésta es la única diferencia electroencefalográfica entre este trastorno afectivo y el resto. Después de esta observación, algunos autores han puesto en duda la importancia del ritmo circadiano en la etiopatogenia de la entidad, ya que la latencia REM se ha utilizado como marcador de posición de fase en los estudios de ritmo circadiano. Otra diferencia fundamental es que los antidepresivos, sobre todo los heterocíclicos y los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), ejercen una supresión del sueño REM que no se evidencia con el tratamiento con fototerapia.

Cabe preguntarse si la no disminución de la latencia REM está relacionada con la sintomatología vegetativa atípica de los TAE. Curiosamente, los cuadros depresivos atípicos tampoco cursan con tal disminución. Se ha propuesto utilizar los cambios ejercidos por la fototerapia en el registro electroencefalográfico como marcador biológico del TAE.

Potenciales evocados

Otras características clínicas de los TAE son el déficit de atención y las dificultades para la comprensión y el proceso de la información. Podemos entender los potenciales evocados como una medida dinámica del funcionamiento cerebral. La amplitud P300 refleja la atención y el proceso de información a partir de un estímulo. Se llevó a cabo un estudio con 9 pacientes de TAE que fueron sometidos a registro de potenciales evocados 1 h después de la sesión de fototerapia y también se les registró sin la intervención terapéutica. La intervención implicó un incremento de la P300 con el estímulo visual —no con el auditivo—, y en la misma proporción que los efectos antidepresivos del tratamiento. Este experimento demostró que la fototerapia era capaz de mejorar el proceso de información visual, y también que podría utilizarse como factor predictor de respuesta al tratamiento, ya que el cambio aparece muy tempranamente y se correlaciona con la evolución clínica⁶¹.

Registro electrooculográfico

Ozaki et al, en 1995, demostraron que los pacientes con TAE presentan una disminución de la sensibilidad a la luz ambiental que favorece la aparición de síntomas afectivos durante el invierno. Llegaron a esta conclusión estudiando el registro electrooculográfico de 16 pacientes y 16 controles durante invierno y verano. Al analizar los resultados, se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos: el grupo de los controles presentaba registros electrooculográficos más altos en invierno que en verano, mientras que los casos no presentaron variaciones estacionales. Por este motivo se pensó que los pacientes tenían una menor sensibilidad a la luz ambiental que la población sana⁷⁰.

Sistema inmunológico y trastorno afectivo estacional

Los trastornos afectivos se han relacionado con alteraciones de la función inmunológica⁷¹⁻⁷³. Concretamente, se ha descrito un descenso de la respuesta de los linfocitos periféricos a estímulos mitógenos. Albretch et al, en 1985, relacionaron esta misma alteración con la administración de fármacos antidepresivos, el litio y la terapia electroconvulsiva⁷⁴.

Una de las ventajas que aporta el estudio inmunológico de los pacientes con TAE deriva de que en la mayoría de los casos no han recibido tratamiento farmacológico y por consiguiente desaparece el factor de confusión atribuible a éste.

Skwerer et al publicaron, en 1989, un trabajo en el que se estudió a 9 pacientes con TAE tratados con fototerapia, 9 más sin tratamiento y 9 sujetos controles. En todos ellos se estudió la blastogénesis, utilizando un estímulo mitógeno de los linfocitos periféricos (la fitohemaglutinina). Al analizar los resultados, se objetivó una respuesta mitógena superior en el grupo de los casos al compararlo con los controles. Este hallazgo llama la atención si tenemos en cuenta lo publicado en la bibliografía referente a las alteraciones inmunológicas de los trastornos afectivos no estacionales (como hemos visto se había descrito un descenso en la blastogénesis). Curiosamente, después de una semana de tratamiento con fototerapia (2.500 lux durante 2,5 h por la mañana y por la tarde) la respuesta mitógena al estímulo se asemejó a la del grupo control. Este estudio tuvo lugar durante las fases depresivas (durante el invierno). Durante el invierno siguiente se repitió el trabajo, utilizando un nuevo mitógeno, la concanavalina A, con la que se obtuvieron resultados semejantes.

El paso siguiente fue el estudio de la función inmunológica durante las fases eutímicas/hipomaniacas de verano de los pacientes con TAE. Para tal propósito, se incluyó a 9 pacientes eutímicos que se compararon con 9 controles. Durante los meses de verano se estudió la blastogénesis y se objetivó que los controles en esta estación del año sí presentaban incremento de la blastogénesis después de la fototerapia. Fue interesante destacar que la respuesta a la concanavalina A fue mayor en el grupo de los casos que en el de los controles, pero no existieron diferencias en el estímulo con fitohemaglutinina. Se explicó esta diferencia de acuerdo a que la fitohemaglutinina estimula preferentemente las células T *helper*, mientras que la concanavalina A estimula más a las células T supresoras.

Durante los meses de invierno los controles que fueron sometidos a fototerapia presentaron mayor proliferación de linfocitos periféricos, mientras que los sometidos a luz ordinaria no presentaron tal cambio. De tal observación deriva que el efecto “fotoimmunológico” en los controles no parezca tener un ritmo estacional (se incrementa la proliferación tanto en los meses de verano como en el invierno).

Podemos concluir que si atendemos a: a) la persistencia de las consecuencias inmunológicas en los diferentes trastornos afectivos; b) la diferencia de base entre sujetos normales y pacientes en cuanto a las respuestas a la concanavalina A, y c) la diferente respuesta blastogénica a la fototerapia entre casos y controles, podríamos considerar el test de función celular inmunológica como un marcador biológico más de TAE, puesto que seguramente esta función tiene gran papel en la fisiopatología del cuadro.

De cara al futuro sería interesante llevar a cabo estudios inmunológicos *in vivo*, ya que los estudios inmunológicos *in vitro* no se correlacionan necesariamente con conceptos clínicos.

Tratamiento del trastorno afectivo estacional

Hay guías de la Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)⁷⁵ para el tratamiento de la depresión en atención primaria que incluyen el tratamiento de la depresión estacional. Entre las opciones terapéuticas se encuentran la fototerapia, la farmacoterapia (principalmente antidepresivos) y tratamientos de tipo psicosocial.

Fototerapia

Según estas guías, el uso de fototerapia estaría indicado en pacientes con TAE (tabla XI). Los médicos no familiarizados con esta medida terapéutica deberían consultar con alguien entrenado y experimentado en su uso. La fototerapia es un tratamiento de primera línea para los pacientes con TAE que cumplen estas condiciones: tendencia suicida poco grave, contraindicación de antidepresivos por enfermedad médica, historia de buena tolerancia y respuesta a fototerapia, petición del paciente y prescripción de ella por un médico experimentado⁷⁵.

Existen, al menos, 2 ensayos controlados aleatorizados que justifican la utilización de fototerapia en estos pacientes. En uno de ellos se estudió el efecto de administrar fototerapia (6.000 lux durante 1,5 h mediante una lámpara de luz fluorescente por la mañana o por la tarde) o placebo (un generador de iones desactivado). Se concluyó que la fototerapia tenía un efecto antidepresivo específico significativo frente a placebo que tardaba unas 3 semanas en aparecer y conseguía mayor tasa de remisiones completas⁷⁶. En otro ensayo controlado aleatorizado, esta vez con 158 pacientes, la fototerapia fue también superior al placebo y su eficacia resultó mayor si se aplicaba por la mañana que por la tarde⁷⁷. La mayor evidencia se obtiene a raíz de 2 metaanálisis en los que la fototerapia fue considerada también eficaz. En uno de ellos se examinaron 39 estudios de cara a conocer la relación entre la dosis de luz administrada y el efecto conseguido. Se vio que la intensidad de la luz se relacionaba positivamente con el efecto antidepresivo para los síntomas típicos pero no para los atípicos⁷⁸. En otro se estudiaron 50 artículos con calidad suficiente de entre los 133 obtenidos de manera sistemática. Los autores confirman la superioridad de la fototerapia frente a placebo y su mayor eficacia aplicada por la mañana que por la tarde⁷⁹.

Entre los efectos secundarios descritos para la fototerapia destacan dolor de cabeza, problemas de visión u oculares, náuseas o vómitos, agitación, sedación o vértigo⁸⁰ (tabla XII).

Una variante del tratamiento con luz sería la simulación del amanecer. Se aplicaría en invierno y consiste en colocar una luz en la mesilla que se encendería gradualmente a modo de amanecer veraniego⁸¹. Hay evidencias de su beneficio y es discutible si éste supera o no al que proporcionan las lámparas^{82,83}.

Tratamiento farmacológico

No se ha estudiado tan extensamente como la fototerapia en el tratamiento del TAE. No obstante, existen estudios positivos para diversos fármacos, fundamentalmente antidepresivos. Algunas condiciones pueden hacer recomendable la medicación como primera opción⁸⁴ (tabla XIII).

Se han efectuado estudios de fluoxetina positivos frente a placebo en cuanto a tasas de respuesta clínica, pero la mejoría

Tabla XI. Circunstancias que apoyan el uso de la fototerapia como primera línea

El paciente no presenta ideación suicida importante
Existe contraindicación médica para el tratamiento con antidepresivos
El paciente tiene historia de respuesta favorable al tratamiento con fototerapia
El paciente carece de efectos adversos importantes a la fototerapia
El paciente solicita fototerapia
Un profesional cualificado estima que la fototerapia está indicada

Tabla XII. Efectos secundarios de la fototerapia (Bogan y Guilford, 1998)

Efectos secundarios	Frecuencia (%)
Dolor de cabeza	21
Problemas de visión u oculares	19
Náuseas o vómitos	7
Hipomanía o agitación	6
Sedación	6
Vértigo	3
Ansiedad/sensaciones extrañas	3
Presión en el pecho	1
Irritabilidad	1

Tabla XIII. Condiciones favorables a la medicación como tratamiento de primera línea

Depresión de mayor gravedad
Predominio de los síntomas melancólicos sobre los atípicos
Escasa motivación por la fototerapia
Inconvenientes para la fototerapia
Falta de tiempo para la fototerapia
Contraindicaciones para fototerapia (fármacos fotosensibilizantes, patología ocular...)
Efectos adversos importantes con la fototerapia
Aspectos económicos (inicialmente más baratos, posteriormente más caros)

en el conjunto de las puntuaciones de depresión no fue estadísticamente significativa⁸⁵. Se comparó con la fototerapia en un ensayo aleatorizado y paralelo, y se observó que ambos fueron eficaces pero con una tendencia a la remisión total favorable para la fototerapia, aunque el tamaño de la muestra no permitió resultados estadísticamente significativos⁸⁶.

La sertralina también demostró ser superior al placebo tanto en tasas de respuesta como en mejoría de las puntuaciones en depresión⁸⁷. El citalopram fue superior al placebo en mantener la remisión alcanzada tras recibir fototerapia⁸⁸.

Así, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los antidepresivos más estudiados para el TAE y, aunque no hay tanta información acerca de su efectividad como en el caso de la fototerapia, pueden ser un tratamiento

de primera línea. Hay estudios controlados de otros antidepresivos como la moclobemida y fármacos no antidepresivos como el l-triptófano y el hipérico de San Juan, que los convierten en posibles opciones. Por otro lado, se han publicado series de casos tratados favorablemente con bupropión, reboxetina y tranilcipromina.

Otros tratamientos

Hay trabajos que sugieren que los iones negativos de alta densidad⁷⁷ o el ejercicio⁸⁹ pueden resultar eficaces. Fármacos, como los bloqueadores beta o la melatonina^{90,91} y medidas como la terapia electroconvulsiva, la psicoterapia interpersonal y la terapia cognitivoconductual están menos estudiadas en el TAE, pero podrían considerarse ante el fracaso o contraindicación de las anteriores⁹².

Conclusión

El TAE es una enfermedad afectiva frecuente, sobre todo en algunas latitudes, en la que predomina la aparición de episodios depresivos con importante clínica atípica y que acontecen en relación con determinadas épocas del año, fundamentalmente el invierno. La fisiopatología del trastorno es compleja y probablemente surja de una intrincada interacción de factores entre los que se encuentran la genética, los neurotransmisores, el sistema endocrinológico y el sistema inmune. Guarda relación con otros trastornos afectivos, fundamentalmente el trastorno bipolar de tipo II. La fototerapia, pero también algunos ISRS, son las principales armas terapéuticas para su tratamiento, que en cualquier caso debe ser individualizado.]

Bibliografía

1. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, et al. Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatr*. 1984;41:72-80.
2. Magnusson A. An overview of epidemiological studies on seasonal affective disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2000;101:176-84.
3. Ozaki N, Ono Y, Ito A, Rosenthal, NE. Prevalence of seasonal difficulties in mood and behavior among Japanese civil servants. *Am J Psychiatry*. 1995;152:1225.
4. Carskadon MA, Acebo C. Parental reports of seasonal mood and behavior changes in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32:264-9.
5. Swedo SE, Pleeter JD, Richter DM, et al. Rates of seasonal affective disorder in children and adolescents. *Am J Psych*. 1995;152:1016-9.
6. Low K, Fleissner J. Seasonal affective disorder in college students: prevalence and latitude. *J Am Coll Health*. 1998;47:135-7.
7. Mersch PP, Middendorp HM, Bouhuys AL, Beersma DG, Van den Hoofdakker RH. The prevalence of seasonal affective disorder in the netherlands: a prospective and retrospective study of seasonal mood variation in the general population. *Biol Psychiatry*. 1999;45:1013-22.
8. Sakamoto K, Nakadaira S, Kamo K, Kamo T, Takahashi K. A longitudinal follow-up study of seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry*. 1995;152:862-8.
9. Krauchi K, Wirz-Justice A, Graw P. High intake of sweets late in the day predicts a rapid and persistent response to light therapy in winter depression. *Psychiatr Res*. 1993;46:107-17.

10. Wirz-Justice A, Graw P, Kräuchi K, Wacker HR. Seasonality in affective disorders in Switzerland. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2003;108 Suppl 418:92-5.
11. Allen JM, Lam RW, Remick RA, Sadovnick AD. Depressive symptoms and family history in seasonal and nonseasonal mood disorders. *Am J Psychiatry*. 1993;150:443-8.
12. Thalén BE, Kjellman BF, Morkrid L, Wetterbeg L. Seasonal and non-seasonal depression: a comparison of clinical characteristics in Swedish patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1995;245:101-8.
13. Garvey MJ, Wesner R, Godes M. Comparison of seasonal and non-seasonal affective disorders. *Am J Psychiatry*. 1988;145:100-2.
14. Tam EM, Lam RW, Robertson HA, Stewart JN, Yatham LN, Zis AP. Atypical depressive symptoms in seasonal and non-seasonal mood disorders. *J Affect Dis*. 1997;44:39-44.
15. Boyce P, Parker G. Seasonal affective disorder in the southern hemisphere. *Am J Psychiatry*. 1988;145:96-9.
16. Lingjaerde O, Reichborn-Kjennerud T. Characteristics of winter depression in the Oslo area (60 degrees N). *Acta Psychiatr Scand*. 1993;88:111-20.
17. Rosenthal NE, Carpenter CJ, James SP, Parry BL, Rogers SL, Wehr TA. Seasonal affective disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 1986;143:356-8.
18. Thompson C, Isaacs G. Seasonal affective disorder—a British sample symptomatology in relation to mode of referral and diagnostic subtype. *J Affect Dis*. 1988;14:1-12.
19. Lam RW, Buchanan A, Remick RA. Seasonal affective disorder—a Canadian sample. *Ann Clin Psychiatry*. 1989;1:241-5.
20. White DM, Lewy AJ, Sack RL, Blood ML, Wesche DL. Is winter depression a bipolar disorder? *Compr Psychiatry*. 1990;31:196-204.
21. Sasaki T, Sakamoto K, Akaho R, Nakajima T, Takahashi K. Familial transmission of seasonal changes in sleep and eating function in the general population. *Psychiatry Res*. 1998;81:211-7.
22. Stamenkovic M, Aschauer HN, Riederer F, Schindler SD, Leisch F, Resinger E, et al. Study of family history in seasonal affective disorder. *Neuropsychobiology*. 2001;44:65-9.
23. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*. 1980;210:1267-9.
24. Lewy AJ, Sack RL, Singer CM, White DM. The phase shift hypothesis for bright light's therapeutic mechanism of action: theoretical considerations and experimental evidence. *Psychopharmacol*. 1987;23:349-53.
25. Rosenthal NE, Sack DA, Carpenter CJ, Parry BL, Mendelson WB, Wehr TA. Antidepressant effects of light in seasonal affective disorder. *Amer J Psychiatr*. 1985;142:606.
26. Wehr TA, Jacobsen FM, Sack DA, Arendt J, Tamarkin L, Rosenthal NE. Phototherapy of seasonal affective disorder: time of day and suppression of melatonin are not critical for antidepressant effects. *Arch Gen Psychiatr*. 1986;43:870-5.
27. Jacobsen FM, Sack DA, Wehr TA, Rogers S, Rosenthal NE. Neuroendocrine responses to 5-hydroxytryptophan in seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatr*. 1987;44:1086-91.
28. Rosenthal NE, Sack DA, Jacobsen FM, James SP, Parry BL, Arendt J, et al. Melatonin in seasonal affective disorder and phototherapy. *J Neural Trans*. 1986;21 Suppl: 257-67.
29. Espiritu RC, Kripke DF, Ancoli-Israel S, Mowen MA, Mason WJ, Fell RL, et al. Low illumination experienced by San Diego adults: association with atypical depressive symptoms. *Biol Psychiatry*. 1994;35:403-7.
30. Kral A. The role of pineal gland in circadian rhythms regulation. *Bratisl Lek Listy*. 1994;95:295-303.
31. Cassone VM, Warren WS, Brooks DS, Lu J. Melatonin, the pineal gland and circadian rhythms. *J Biol Rhythms*. 1993;8 Suppl:73-81.
32. Rosenthal NE, Jacobsen FM, Sack DA, Arendt J, James SP, Parry BL, et al. Atenolol in seasonal affective disorder: a test of the melatonin hypothesis. *Am J Psychiatr*. 1988;145:52-6.
33. Lewy AJ, Sack RL, Millar LS, Hoban TM. Antidepressant and circadian phase-shifting effects of light. *Science*. 1987;235:352-4.
34. Benabarre A, Reinares M, Vieta E. Fisiopatología del viraje en los trastornos bipolares. *Monogr Psiquiatr*. 2000;12:5-13.

35. Aschoff J. Handbook of behavioral neurobiology. Vol 4, Biological Rhythms. New York: Plenum; 1981.
36. Lacoste V, Wirz-Justice A. Seasonal variation in normal subjects: an update of variables current in depression research. En: Rosenthal NE, Blear MC, editores. Seasonal affective disorders and phototherapy. New York: The Guildford Press; 1989. p. 167-229.
37. Carlsson A, Svennerholm L, Winblad B. Seasonal and circadian monoamine variations in human brains examined post-mortem. Acta Psychiatr Scand. 1980;61:75-85.
38. Jouvet M. Biogenic amines and the states of the sleep. Science. 1969;163:32-41.
39. Stunkard AJ. Obesity. Philadelphia: WB Saunders; 1980.
40. Wurtman J, Wurtman R. Human obesity. Ann N Y Acad Sci. 1987;499:343-8.
41. Fernstrom JD. Food-induced changes in brain serotonin synthesis: Is there a relationship to appetite for specific macronutrients? Appetite. 1987;8:163-82.
42. Reichlin S. Neuroendocrinology. En: Williams RH, editor. Textbook of endocrinology. Philadelphia: WB Saunders; 1981. p. 616-7.
43. Coiro V, Volpi R, Marchesi C, De Ferri A, Davoli C, Caffarra P, et al. Abnormal serotonergic control of prolactin and cortisol secretion in patients with seasonal affective disorder. Psychoneuroendocrinology. 1993;18:551-6.
44. Yatham LN, Michalon M. Hormonal responses to d-fenfluramine challenge are not blunted in seasonal affective disorder. Psychoneuroendocrinology. 1995;20:433-8.
45. Monteleone P, Bortolotti F, Orazzo C, Serino I, Maj M. Differences between morning and afternoon hormonal responses to d-fenfluramine in healthy humans. Psychoneuroendocrinology. 1997;22:79-87.
46. Jacobsen FM, Mueller EA, Sack DA, Rosenthal NE. Subjective and physiological responses of SAD patients and controls to intravenous m-CPP. Paper presented at the 42nd annual meeting of the Society of Biological Psychiatry; Chicago, 1987.
47. Joseph-Vanderpool JR, Jacobsen FM, Murphy DL, Hill JL, Rosenthal NE. Seasonal variation in behavioral responses to m-CPP in patients with seasonal affective disorder and controls. Biol Psychiatry. 1993;33:496-504.
48. O'Rourke DA, Wurtman JJ, Brzezinski A, Nader TA, Chef B. Serotonin implicated in the etiology of seasonal affective disorder. Psychopharmacol Bull. 1987;23:358-9.
49. Lam RW, Zis AP, Grewal A, Delgado PL, Charney DS, Cristal JH. Effects of rapid tryptophan depletion in patients with seasonal affective disorder in remission after light therapy. Arch Gen Psychiatry. 1996;53:41-4.
50. Szádóczy E, Falus A, Arató M, Németh A, Teszéri G, Moussong-Kóvács E. Phototherapy increases platelet 3Himipramine binding in patients with winter depression. J Affect Disord. 1989;16:121-5.
51. Mellerup ET, Erebo I, Molin J, Plenge P, Dam H. Platelet paroxetine binding and light therapy in winter depression. J Affect Dis. 1993;29:11-5.
52. Ruhrmann S, Kasper S, Rao ML, Möller HJ. 3-himipramine binding and light therapy in seasonal affective disorder. Biol Psychiatry. 1991;29. Abstracts 5th World Congress Biol Psychiatry; 204S.
53. Rudorfer MV, Skwerer RG, Rosenthal NE. Biogenic amines in seasonal affective disorder: effects of light therapy. Psychiatry Res. 1993;46:19-28.
54. Golden RN, Markey SP, Risby ED, Rudorfer MV, Cowdry RW, Potter WZ. Antidepressants reduce whole-body norepinephrine turnover while enhancing 6-hydroxymelatonin output. Arch Gen Psychiatry. 1988;45:150-4.
55. Linnoila M, Karoum F, Calil HM, Kopin IJ, Potter WZ. Alteration of norepinephrine metabolism with desipramine and zimelidine in depressed patients. Arch Gen Psychiatry. 1982;39:1025-8.
56. Anderson JL, Vasile RG, Mooney JJ, Bloomingdale KL, Samson JA, Schildkraut JJ. Changes in norepinephrine output following light therapy for fall/winter seasonal depression. Biol Psychiatry. 1992;32:700-4.
57. Jimerson DC, Post RM. Psychomotor stimulants and dopamine agonists in depression. En: Post RM, Ballenger JC, editores. Neurobiology of mood disorders. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984. p. 619-20.
58. Depue RA, Arbisi P, Spoont MR, Leon A, Ainsworth B. Dopamine functioning in the behavioral facilitation system and seasonal variation in behavior: normal population and clinical studies. En: Rosenthal NE, Blehar MC, editores. Seasonal affective disorders & phototherapy. New York: The Guildford Press; 1989.
59. Oren DA, Levendosky AA, Kasper S, Duncan CC, Rosenthal NE. Circadian profiles of cortisol, prolactin, and thyrotropin in seasonal affective disorder. Biol Psychiatry. 1996;39:157-70.
60. Neumeister A, Willeit M, Praschak-Rieder N, Asenbaum S, Stastny J, Hilger E, et al. Dopamine transporter availability in symptomatic depressed patients with seasonal affective disorder and healthy controls. Psychol Med. 2001;31:1467-73.
61. Skwerer RG, Jacobsen FM, Duncan CC, Nelly DA, Sack DA, Tamarin L, et al. Neurobiology of seasonal affective disorder and phototherapy. En: Rosenthal NE, Blehar MC, editores. Seasonal affective disorders & phototherapy. New York: The Guildford Press; 1989.
62. Bunney W, Kopanda R, Murphy D. Sleep and behavioral changes possibly reflecting central receptor hypersensitivity following catecholamine synthesis inhibition in man. Acta Psychiatr Scand. 1977;56:189-203.
63. Gold PW, Kling MA, Khan I, Calibrese JR, Kalogresas K, Post RM, et al. Corticotropin releasing hormone: relevance to normal physiology and the pathophysiology and differential diagnosis of hypercortisolism and adrenal insufficiency. En: Nerozzi D, Goodwin FK, Costa E, editores. Hypothalamic dysfunction in neuropsychiatric disorders. New York: Raven Press; 1987. p. 183-200.
64. James SP, Wehr TA, Sack DA, Parry BL, Rosenthal NE. Evening light treatment of seasonal affective disorder. Br J Psychiatr. 1985;147:424-8.
65. Vieta E, Gastó C, Martínez de Osaba MJ, Nieto E, Cantó TJ, Otero A, et al. Prediction of depressive relapse in remitted bipolar patients using corticotrophin-releasing hormone challenge test. Acta Psychiatr Scand. 1997;95:205-11.
66. Coiro V, Volpi R, Marchesi C, De Ferri A, D'Amato L, Gaffari G, et al. Lack of seasonal variation in abnormal TSH secretion in patients with seasonal affective disorder. Biol Psychiatry. 1994;35:36-41.
67. Rosenthal NE, Genhart M, Jacobsen FM, Skwerer RG, Wehr TA. Disturbances of appetite and weight regulation in seasonal affective disorder. Ann N Y Acad Sci. 1987;499:216-30.
68. Gillin JC, Sitaram N, Wehr TA, Duncan W, Post R, Murphy DL, et al. Sleep and affective illness. En: Post RM, Ballenger JC, editores. Neurobiology of mood disorders. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984. p. 175-80.
69. Jacobsen FM, Dreizzen A, Rosenthal NE, Wehr TA. Diurnal variation in seasonal affective disorder. Presented at the 140th annual meeting of the American Psychiatric Association. Chicago; 1987.
70. Ozaki N, Rosenthal NE, Myers F, Schwartz PJ, Oren DA. Effects of season on electro-oculographic ratio in winter seasonal affective disorder. Psychiatry Res. 1995;59:151-5.
71. Kronfol Z, Silva J, Greden J, Demginski S, Gardner R, Carroll BJ. Impaired lymphocyte function in depressive illness. Life Sci. 1983;33:241.
72. Schleifer SJ, Sellar SE, Meyerson AT, Raskin MJ, Davis KL, Stein M. Lymphocyte function in major depressive disorder. Arch Gen Psychiatr. 1984;41:484.
73. Calabrese JR, Skwerer RG, Barna B, Gullledge AD, Valenzuela R, Butkus A, et al. Depression, immunocompetence and prostaglandins of the E series. Psychiatr Res. 1985;7:41.
74. Albretch JJ, Helderman JH, Schlesler MA, Rush AJ. A controlled study of cellular immune function in affective disorders before and during somatic therapy. Psychiatr Res. 1985;15:185.
75. Agency for Health Care Policy and Research Clinical Practice Guidelines. Depression in primary care. Rockville: US Department of Health and Human Services; 1993.
76. Eastman CI, Young MA, Fogg LF, Liu L, Meaden PM. Bright light treatment of winter depression: a placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry. 1998;55:883-9.
77. Terman M, Terman JS, Ross DC. A controlled trial of timed bright light and negative air ionization for treatment of winter depression. Arch Gen Psychiatry. 1998;55:875-82.

78. Lee TM, Chan CC. Dose-response relationship of phototherapy for seasonal affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 1999;99:315-23.
79. Thompson C. Light therapy in the treatment of seasonal and non-seasonal affective disorders: a meta-analysis of randomised controlled trials. *J Affect Disord.* 2002;68:89.
80. Kogan AO, Guilford PM. Side effects of short-term 10,000-lux light therapy. *Am J Psychiatry.* 1998;155:293-4.
81. Terman M, Schlager D, Fairhurst S, Perlman B. Dawn and dusk simulation as a therapeutic intervention. *Biol Psychiatry.* 1989;25:966-70.
82. Lingjaerde O, Foreland AR, Dankertsen J. Dawn simulation vs. lightbox treatment in winter depression: a comparative study. *Acta Psychiatr Scand.* 1998;98:73-80.
83. Avery DH, Eder DN, Bolte MA, Hellekson CJ, Dunner DL, Vitiello MV, et al. Dawn simulation and bright light in the treatment of SAD: a controlled study. *Biol Psychiatry.* 2001;50:205-16.
84. Lam RW, Levitt AJ. *Clinical guidelines for the treatment of seasonal affective disorder.* Vancouver: Clinical & Academic Publishing; 1999.
85. Lam RW, Gorman CP, Michalon M, Steiner M, Levitt AJ, Corral MR, et al. Multicenter, placebo-controlled study of fluoxetine in seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry.* 1995;152:1765-70.
86. Ruhrmann S, Kasper S, Hawellek B, Martinez B, Hoflich G, Nickelsten T, et al. Effects of fluoxetine versus bright light in the treatment of seasonal affective disorder. *Psychol Med.* 1998;28:923-33.
87. Moscovitch A, Blashko CA, Eagles JM, Darcourt G, Thompson C, Kasper S, et al. A placebo-controlled study of sertraline in the treatment of outpatients with seasonal affective disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2004;171:390-7.
88. Martiny K, Lunde M, Simonsen C, Clemmensen L, Poulsen DL, Solstad K, et al. Relapse prevention by citalopram in SAD patients responding to 1 week of light therapy. A placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand.* 2004;109:230-4.
89. Pinchasov BB, Shurgaja AM, Grischin OV, Putilov AA. Mood and energy regulation in seasonal and non-seasonal depression before and after midday treatment with physical exercise or bright light. *Psychiatry Res.* 2000;94:29-42.
90. Schlager DS. Early-morning administration of short-acting beta blockers for treatment of winter depression. *Am J Psychiatry.* 1994;151:1383-5.
91. Lewy AJ, Bauer VK, Cutler NL, Sack RL. Melatonin treatment of winter depression: a pilot study. *Psychiatry Res.* 1998;77:57-61.
92. Lam RW. Tratamiento. En: *Trastorno afectivo estacional.* Bibliotecas Aula Médica. 2004;6:111-26.

Bibliografía comentada

Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, et al. Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiat.* 1984;41:72-80.

Rosenthal et al acuñan la denominación *seasonal affective disorder* y en 1984 publican un artículo novedoso a raíz de la descripción de 29 casos en que identifican episodios depresivos recurrentes hacia el otoño-invierno. Once de los pacientes recibirían, además, terapia con luz y apuntan vías futuras de investigación para este síndrome.

Lam RW, Levitt AJ. Clinical guidelines for the treatment of seasonal affective disorder. Vancouver: Clinical & Academic Publishing; 1999.

Lam es otro de los autores fundamentales a la hora de conocer el TAE. En esta obra se establecen las directrices terapéuticas a seguir ante un paciente afectado por el trastorno.



JANO ON-LINE: NUESTRA EDICIÓN DIARIA EN INTERNET

Tome el pulso a la actualidad diaria con Jano *On-line*, nuestra edición diaria en Internet. Un servicio de información que le ofrece las noticias biomédicas más relevantes del día y actualizadas a tiempo real. Todas nuestras informaciones le ofrecen enlaces con *webs* relacionadas con su tema de interés. Asimismo, tendrá acceso a todos nuestros archivos de noticias, información ampliada en artículos del fondo editorial de Doyma y acceso a documentos completos citados en la revista.

Acceda a través de www.doyma.es/janoonline o, si lo desea, suscribese gratuitamente a nuestro *mail-alert*, que le permitirá conocer a través de su correo electrónico, de forma personalizada y con la frecuencia que prefiera, la actualidad biomédica más candente. Más de 60.000 médicos ya lo han hecho.