

## Efectos terapéuticos de la privación de sueño en la depresión

María del Carmen Cano-Lozano<sup>1</sup> (*Universidad de Jaén, España*),  
Elena Miró (*Universidad de Granada, España*), Lourdes Fernández-Espinosa  
(*Universidad de Jaén, España*) y  
Gualberto Buela-Casal (*Universidad de Granada, España*)

(Recibido 11 febrero 2003 / Received February 1, 2003)  
(Aceptado 3 abril 2003 / Accepted April 3, 2003)

**RESUMEN.** El presente artículo revisa el estado actual de la investigación sobre los efectos terapéuticos de la privación de sueño en la depresión. El 40-60% de los sujetos depresivos mejora su estado clínico después de una noche de privación total de sueño. Sin embargo, la respuesta antidepresiva es transitoria. Se produce generalmente una recaída después del sueño de recuperación. Otras manipulaciones del sueño también han mostrado propiedades antidepresivas como la privación parcial de sueño, la privación selectiva de la fase de sueño MOR (con movimientos oculares rápidos) y el avance del ciclo sueño-vigilia. El momento y la duración del efecto terapéutico varían en las diferentes manipulaciones del sueño. Se han propuesto diversas teorías para explicar el efecto antidepresivo de la privación de sueño. Hasta el momento el mecanismo de acción no ha sido esclarecido. Ninguna teoría propone un mecanismo de acción a la base del efecto antidepresivo de la privación de sueño que explique todos los datos empíricos existentes. El gran interés clínico y teórico de toda esta serie de resultados pone de manifiesto la necesidad de seguir investigando en las complejas pero evidentes relaciones entre los procesos que regulan el sueño y los que regulan el estado de ánimo.

**PALABRAS CLAVE.** Depresión. Privación de sueño. Manipulaciones del sueño. Terapias antidepresivas. Estudio teórico.

<sup>1</sup> Correspondencia: Departamento de Psicología. Universidad de Jaén. Paraje Las Lagunillas s/n. Edific. D-2. 23071 Jaén (España). E-mail: [mccano@ujaen.es](mailto:mccano@ujaen.es)

**ABSTRACT.** The current state of the research about the therapeutic effects of sleep deprivation on depression is reviewed in the present article. The 40-60% of depressive subjects improve their clinical state after one night of total sleep deprivation. Nevertheless, the antidepressive response is transitory. A relapse takes place generally after the recovery sleep. Another types of sleep manipulations also have shown antidepressive properties as the partial sleep deprivation, the rapid-eye movement (REM) sleep deprivation and the phase advance of the sleep-wake cycle. The moment and the duration of the therapeutic effect vary in the different manipulations of sleep. Diverse theories have been proposed to explain the antidepressive effect of the sleep deprivation. Until the moment the mechanism of action has not been clarified. None of the theories proposes a mechanism of action that provides explanation of all the empirical data available. The great clinical and theoretical interest of all this series of results makes manifest the necessity of go on investigating the complex but evident relations between the processes that regulate sleep and those regulate mood state.

**KEYWORDS.** Depression. Sleep deprivation. Manipulations of sleep. Antidepressant therapies. Theoretical study.

**RESUMO.** O presente artigo revê o estado actual da investigação sobre os efeitos terapêuticos da privação do sono na depressão. Entre 40 -60% dos sujeitos deprimidos melhora o seu estado clínico depois de uma noite de privação total de sono. No entanto, a resposta antidepressiva é transitória. Geralmente produz-se uma recaída depois do sono de recuperação. Outras manipulações do sono também têm mostrado propriedades antidepressivas como a privação do sono parcial, a privação selectiva da fase de sono REM (com movimentos oculares rápidos) e o avanço do ciclo sono-vigília. O momento e a duração do efeito terapêutico variam nas diferentes manipulações do sono. Têm sido propostas diversas teorias para explicar o efeito antidepressivo da privação do sono. Até ao momento o mecanismo de acção não tem sido esclarecido. Nenhuma das teorias propõe um mecanismo de acção que forneça explicação para todos os dados empíricos disponíveis. O grande interesse clínico e teórico de toda esta série de resultados torna manifesta a necessidade de continuar a investigar as complexas mas evidentes relações entre os processos que regulam o sono e os que regulam o estado de humor.

**PALAVRAS CHAVE.** Depressão. Privação do sono. Manipulações do sono. Terapias antidepressivas. Estudo teórico.

### Introducción

La investigación sobre los efectos terapéuticos de la privación de sueño en la depresión tiene ya una destacada historia. Schulte en 1966, basándose en datos que espontáneamente habían facilitado sus propios pacientes, sugirió que la privación de sueño podía aliviar los síntomas depresivos. Más tarde, Pfluf y Tölle (1971) fueron los primeros en proporcionar apoyo empírico a estas observaciones. Desde entonces numerosos estudios han constatado el efecto antidepressivo de la privación de sueño (ver revisiones de Elsenga, 1992; Giedke y Schwarzler, 2002; Gillin, 1983; Kuhs y Tölle, 1991; Van

den Hoofdakker, 1997; Wher, 1990; Wirz-Justice y Van den Hoofdakker, 1999; Wu y Bunney, 1990). La terapia de privación de sueño presenta una serie de características que la hacen muy diferente al resto de las terapias que han resultado eficaces en el tratamiento de la depresión. Estas diferencias se refieren principalmente al curso de la respuesta antidepressiva y a su mecanismo de acción. A pesar de la amplia evidencia empírica que avala el efecto antidepressivo de la privación de sueño, sorprende que muy pocas veces se mencionen este tipo de investigaciones en la literatura psicológica en castellano. De ahí la necesidad de revisar y presentar el estado actual de la investigación sobre este tema. En el presente estudio teórico (Montero y León, 2002) se repasan los principales conocimientos acumulados sobre los efectos de la privación de sueño en la depresión, se describen las características de la respuesta antidepressiva, y se analizan las variables del paciente y las variables del tratamiento que se han relacionado con este efecto terapéutico; se revisan además otras manipulaciones del sueño que también han mostrado propiedades antidepressivas como la privación parcial de sueño, la privación selectiva de la fase de sueño paradójico o MOR (con movimientos oculares rápidos) y el avance del ciclo sueño-vigilia, así como la combinación de la privación de sueño con otros tratamientos; finalmente, se presentan algunas de las principales teorías que se han propuesto para explicar el mecanismo de acción del efecto antidepressivo de la privación de sueño.

#### **Efectos de la privación total de sueño en la depresión**

Revisiones sobre el efecto de la privación total de sueño implicando a 1700 (Wu y Bunney, 1990), 1200 (Wehr, 1990) y 1400 sujetos depresivos (Elsenga, 1992) han puesto de manifiesto una respuesta positiva en un 59%, 60% y 56% de los casos, respectivamente. El efecto antidepressivo se produce rápidamente, al día siguiente de una noche de privación total de sueño. Sin embargo, este efecto es transitorio. Es frecuente que ocurra una recaída después de la noche de sueño de recuperación (Van den Hoofdakker, 1997). La medicación antidepressiva puede ayudar a reducir la tasa de recaídas. Wu y Bunney (1990) encontraron una tasa de recaída del 59% en pacientes que recibían medicación antidepressiva frente al 83% en pacientes que no la recibían. Elsenga (1992) encontró resultados comparables (47% y 73%, respectivamente). Estos son los datos que más han llamado la atención; sin embargo, un análisis más detenido señala que los efectos de la privación de sueño son muy variables siendo desde extremadamente positivos a extremadamente negativos. La distribución de la respuesta es normal, con ligero predominio de las respuestas positivas (Van den Hoofdakker y Beersma, 1988). El efecto de la privación de sueño está sujeto también a marcadas variaciones intraindividuales (Fähndrich, 1981; Kuhs, Farber, Borgstadt, Mrosek y Tölle, 1996; Wiegand, Lauer y Schreiber, 2001). La respuesta de un paciente a una noche de privación de sueño no predice con exactitud su respuesta a tratamientos posteriores. Puede ocurrir que, después de varios ensayos de privación de sueño sin éxito, ensayos adicionales sí resulten beneficiosos. Por otro lado, una respuesta positiva en la primera privación de sueño no garantiza el éxito en tratamientos posteriores. Los síntomas que se ven especialmente afectados favorablemente por la privación de sueño son el estado de ánimo depresivo, los pensamientos suicidas

y la inhibición psicomotora (Kuhs y Tölle, 1997). El estudio de Kraft, Willner, Gillin, Janowsky y Neborsky (1984) también sugiere que la privación de sueño puede inducir cambios en el contenido de los pensamientos negativos. Algunos autores informan de la existencia de un pequeño grupo de pacientes que responden después de la noche de sueño de recuperación (Fändrich, 1981; Gillin, 1983).

### **Determinantes del efecto antidepressivo de la privación de sueño**

#### *Variables del paciente*

El efecto antidepressivo de la privación de sueño se ha establecido en diferentes tipos de depresión aunque los efectos más favorables parecen encontrarse en la depresión endógena (con síntomas melancólicos según terminología del DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994). Gillin (1983) en una revisión de 31 estudios encontró que el 66,8% de los depresivos endógenos mejoraba después de una o más noches de privación de sueño frente al 43,6% de los depresivos no endógenos. En la revisión de Wu y Bunney (1990) de 61 estudios, se encontraron tasas de respuestas del 67% en la depresión endógena y del 48% en la depresión no endógena. Los resultados encontrados por Elsenga (1992) fueron similares (68% y 33%, respectivamente). Otros estudios han sugerido que la privación de sueño es más efectiva en el trastorno bipolar (Barbini, Colombo, Benedetti, Campori, Bellodi y Smeraldi, 1998; Szuba, Baxter, Fairbanks, Guze y Schwartz, 1991). Aunque aproximadamente el 25% de los pacientes bipolares puede sufrir episodios de hipomanía o manía después de una privación de sueño, esta respuesta parece característica principalmente de los pacientes con ciclos rápidos (Riemann, Voderholzer y Berger, 2002). Colombo, Benedetti, Barbini, Campori y Smeraldi (1999) utilizando una amplia muestra de pacientes bipolares (n= 206) observaron cambios a una fase maníaca en un 4,85% y a una fase hipomaníaca en un 5,83% de los sujetos. Se han encontrado también efectos positivos de la privación de sueño en pacientes depresivos con patrón estacional (Graw, Haug, Leonhardt y Wirz-Justice, 1998). En cambio, la privación total de sueño puede producir un empeoramiento en pacientes depresivos con síntomas psicóticos (Benedetti, Zanardi, Colombo y Smeraldi, 1999). Otras variables como la edad, el género y la severidad de la depresión no se han relacionado consistentemente con la respuesta antidepressiva (Kuhs y Tölle, 1997), aunque parece que la privación de sueño es especialmente favorable en sujetos de avanzada edad (Schilgen y Tölle, 1980) y en las depresiones más severas (Duncan, Gillin, Post, Gerner y Wehr, 1980; Schilgen y Tölle, 1980). La privación de sueño es efectiva también en otras categorías diagnósticas como la esquizofrenia (Höchli, Trachsler, Luckner y Woggon, 1985) y el trastorno disfórico premenstrual (Parry y Wehr, 1987; Parry *et al.*, 1995) e inefectiva en el trastorno de pánico (Roy-Byrne, Uhde y Post, 1986) y en el trastorno obsesivo-compulsivo (Joffe y Swinson, 1988).

Los estudios realizados sobre las posibles variables bioquímicas, neuroendocrinas y fisiológicas que pueden predecir la respuesta a la privación de sueño han proporcionado un cuadro de resultados bastante dispar e inconsistente (ver revisiones de Kuhs y Tölle, 1991; Van den Hoodfakker, 1994). La única excepción parece encontrarse en los

niveles de activación durante la línea base. Los niveles de metabolitos en la orina y en el fluido cerebroespinal sugieren que baja actividad simpática periférica y alta actividad noradrenérgica central se relacionan positivamente con la respuesta a la privación de sueño (Kuhs y Tölle, 1991; Müller, Riemann, Berger y Müller, 1993). Coincidiendo con estos datos, otros estudios han sugerido que sujetos con alto metabolismo, particularmente en las áreas límbicas, responden favorablemente a la privación de sueño (Ebert, Feistel y Barocka, 1991; Ebert, Feistel, Barocka y Kaschka, 1994; Volk *et al.*, 1992, 1997; Wu *et al.*, 1992, 1994, 1999; Wu, Buchsbaum y Bunney, 2001). Están en línea con estos datos los obtenidos a nivel conductual y subjetivo. Altos niveles de vigilancia y activación conductual y bajos niveles de fatiga se han relacionado con una mejor respuesta a la privación de sueño (Beutler, Cano-Lozano, Miró y Buela-Casal, 2003; Bouhuys, Beersma y Van den Hoofdakker, 1989; Bouhuys, Van den Burg y Van den Hoofdakker, 1995; Cano-Lozano, Miró y Buela-Casal, 2001; Wu *et al.*, 1992). Otra de las variables que más se ha relacionado con la respuesta a la privación de sueño ha sido la variación diurna del estado de ánimo, la cual ocurre en aproximadamente el 50-70% de los sujetos con depresión endógena. Se han diferenciado dos tipos de patrones de cambios: variaciones positivas del estado de ánimo (se siente mejor por la tarde) y variaciones negativas del estado de ánimo (se sienten mejor por la mañana). Diversas investigaciones han encontrado una relación significativa entre variaciones diurnas del estado de ánimo y respuesta a la privación de sueño (Haug, 1992; Reinink, Bouhuys, Wirz-Justice y Van den Hoofdakker, 1990). Análisis más elaborados han señalado no sólo que variaciones positivas van seguidas de respuestas positivas, sino también que variaciones negativas tienden a resultar en respuestas menos positivas o igual en respuestas negativas (Reinink *et al.*, 1990). El interés por esta variable no ha sido sólo práctico, en la medida en que puede predecir la respuesta antidepresiva, sino también teórico. Debido a que la privación de sueño parece afectar favorablemente a sujetos depresivos con variaciones positivas del estado de ánimo y desfavorablemente a sujetos con variaciones negativas del estado de ánimo, se ha hipotetizado que el sueño invierte la dirección del curso del estado de ánimo y que la privación de sueño previene esa inversión (Van den Hoofdakker y Beersma, 1988). Posteriormente, Reinink, Bouhuys, Gordijn y Van den Hoofdakker (1993) han señalado que la tendencia o predisposición a mostrar variaciones diurnas del estado de ánimo es un predictor más preciso de la respuesta a la privación de sueño que la variación del estado de ánimo durante el día previo a la privación de sueño.

En definitiva, algunas variables relacionadas con el paciente han resultado relevantes con respecto a la efectividad de la privación de sueño. De entre ellas las que más consistentemente se han relacionado con un efecto positivo de la privación de sueño han sido la presencia de síntomas melancólicos, las variaciones diurnas del estado de ánimo y elevados niveles de activación.

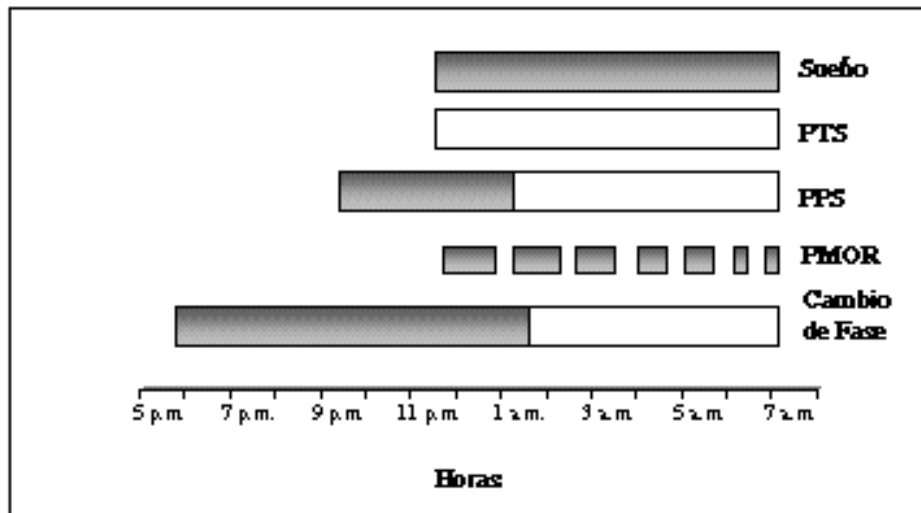
#### *Variables del tratamiento*

La privación de sueño a menudo se aplica repetidamente en el curso de la terapia antidepresiva. Sin embargo, no se han realizado estudios sistemáticos para determinar el intervalo más favorable entre los tratamientos de privación de sueño. Desde las primeras experiencias realizadas con la terapia de privación de sueño se ha informado que

un breve período de sueño durante el día siguiente a una privación de sueño exitosa podía producir una recaída (Riemann, Wiegand, Lauer y Berger, 1993; Wiegand, Berger, Zulley, Lauer y Von Zerssen, 1987; Wiegand, Riemann, Schreiber, Lauer y Berger, 1993). Wiegand *et al.* (1993) encuentran que las siestas por la mañana tenían un efecto más perjudicial que las siestas por la tarde. Con objeto de que los pacientes toleren mejor esta intervención, la privación de sueño se ha realizado habitualmente en grupo. Durante este tiempo los pacientes pueden beber, comer, caminar, hablar, etc. La privación de sueño conlleva la manipulación de otras variables potencialmente importantes además del sueño tales como la postura corporal, la actividad motora o las condiciones de iluminación. No se han realizado muchos estudios que analicen estas variables. Sólo un estudio ha analizado el papel de la postura corporal y la actividad física (Baumgartner y Sucher, 1990). En este estudio los pacientes permanecían tendidos en la cama durante la privación de sueño. Los efectos de la privación de sueño fueron los mismos que con el procedimiento habitual. Dos estudios han analizado la influencia de la luz, aplicando la privación de sueño en una condición de luz brillante o luz oscura. Los efectos clínicos eran similares en ambas condiciones (Van den Burg, Bouhuys, Van den Hoofdakker y Beersma, 1990; Wehr, Rosenthal, Sack y Gillin, 1985). Los sujetos pueden experimentar cierta fatiga o síntomas como dolor de cabeza o malestar en las primeras horas de la mañana después de la privación de sueño pero, en general, los efectos secundarios son muy raros. Las únicas complicaciones se refieren a que la privación de sueño puede provocar un cambio hacia episodios de hipomanía o manía en los trastornos bipolares. También puede provocar estados psicóticos, pero esto es muy raro en los trastornos depresivos. En casos de epilepsia se ha observado que la privación de sueño puede precipitar una crisis. Salvo estas excepciones que deben ser controladas, la privación de sueño puede verse como un procedimiento libre de complicaciones y de riesgos.

#### **Efectos de otras manipulaciones de sueño en la depresión**

Además de la privación total de sueño otras manipulaciones también han mostrado propiedades antidepressivas como la privación parcial de sueño, la privación selectiva de la fase de sueño MOR y el avance del ciclo sueño-vigilia (véase la Figura 1).

**FIGURA 1.** Manipulaciones del sueño con efectos antidepresivos.

Nota. En la figura se representan de arriba a abajo, una noche normal de sueño, una privación total de sueño (PTS), una privación parcial de sueño de la segunda mitad de la noche (PPS), una privación selectiva de la fase de sueño MOR (con movimientos oculares rápidos) (PMOR) y el cambio de fase del ciclo sueño-vigilia.

#### *Privación parcial de sueño*

Los datos sobre el momento preciso en que se produce la respuesta antidepresiva indicaron que ésta ocurría a partir de la segunda mitad de la noche de privación total de sueño (a partir de las 2:00 de la madrugada aproximadamente) y que esta mejoría era progresiva y continuaba a lo largo del día siguiente. Este momento coincide con el mínimo nocturno de diversos parámetros psicofisiológicos. Todos estos datos llevaron a Schilgen y Tölle en 1980 a comprobar si el efecto terapéutico se conseguía si privamos de sueño sólo durante la parte de la noche en que ocurrían estos cambios. En este primer estudio de privación parcial de sueño de Schilgen y Tölle (1980), 30 sujetos depresivos dormían desde las 9:00 p.m. hasta las 1:30 a.m. A partir de este momento permanecían despiertos hasta el día siguiente. Los autores encontraron una respuesta positiva en el 70% de los casos. Estos datos confirmaron la hipótesis de que no es necesaria la privación de sueño durante toda la noche para alcanzar los efectos terapéuticos. De hecho se ha comprobado que los efectos de la privación de sueño de la segunda mitad de la noche son similares a los de la privación total de sueño. El efecto es rápido y también transitorio, es decir, aparece al día siguiente de la privación parcial de sueño y desaparece generalmente después de la noche de sueño de recuperación.

Durante mucho tiempo se creyó que la privación de sueño de la primera mitad de la noche no producía efectos terapéuticos. Esta creencia se basó tanto en consideracio-

nes teóricas como en los resultados obtenidos en diversos estudios que habían constatado un efecto menos marcado con este procedimiento comparado al procedimiento de la segunda mitad de la noche (Elsenga, Van den Hoofdakker y Dols, 1988; Sack, Duncan, Rosenthal, Mendelson y Wehr, 1988). Sin embargo, el principal problema de los estudios que habían comparado la privación parcial de sueño de la primera y segunda mitad de la noche es que no habían controlado el tiempo total de sueño en ambas condiciones. Con objeto de aclarar esta cuestión, Giedke, Geilenkirchen y Hauser (1992) compararon el impacto terapéutico de los dos procedimientos, cuidando que el tiempo total de sueño fuera similar en ambas condiciones. En este estudio, los mismos sujetos fueron sometidos a los dos tipos de privación de sueño, encontrándose un efecto similar en ambas condiciones. Según los autores la superioridad encontrada en otros estudios con la privación de sueño de la segunda mitad de la noche se debía a que en esta condición el tiempo total de sueño era menor que en la condición de privación de sueño de la primera mitad de la noche. Estos datos tienen importantes implicaciones teóricas y prácticas. Desde un punto de vista teórico, se entiende que debe haber un mínimo de horas de privación de sueño para que se produzca el efecto terapéutico. Giedke *et al.* (1992) han sugerido que el umbral podría estar entre cuatro y cinco horas. A pesar de ello, los mismos autores plantean la posibilidad de que exista una gran variabilidad individual en este umbral de sueño en la misma medida en que también la hay en horas necesarias de sueño. Los autores presentan un modelo tentativo sobre la relación entre horas de sueño y cambio en la sintomatología depresiva (véase la Figura 2).

**FIGURA 2.** Modelo sobre la relación entre horas de sueño nocturno y posible mejora de la depresión (Giedke *et al.*, 1992).



Nota. Siguiendo este modelo, la privación total de sueño (0 horas de sueño nocturno) alcanzaría el máximo efecto terapéutico. Este efecto se mantendría hasta un máximo de 4 horas de sueño, a partir de este momento si aumentan las horas de sueño el efecto de la privación de sueño es menor.



Las implicaciones prácticas se refieren a la posibilidad que se le ofrece al sujeto de elegir entre los tres procedimientos: privación total de sueño, privación parcial de sueño de la primera mitad de la noche o de la segunda mitad de la noche, sin que los efectos sean diferentes. En función de sus preferencias y situaciones particulares se podría optar por una modalidad u otra. Además, es más fácil para los sujetos soportar una privación parcial de sueño que una privación total. Dado que la privación parcial puede repetirse más fácilmente durante noches sucesivas, las recaídas después de la privación de sueño podrían prevenirse con el uso repetido de este procedimiento.

#### *Privación selectiva de la fase de sueño MOR*

Diversas líneas de evidencia señalaban que la supresión de sueño MOR podría ser el ingrediente común a la mayoría de los tratamientos antidepresivos (Vogel, Thurmond, Gibbons, Sloan y Walker, 1975): (1) los principales fármacos antidepresivos producen una sustancial y persistente supresión de sueño MOR, mucho más que otras drogas no antidepresivas, (2) la terapia electroconvulsiva disminuye la cantidad de sueño MOR, (3) la reserpina, sustancia que induce la depresión, incrementa sustancialmente la cantidad de sueño MOR, y (4) la privación prolongada de sueño MOR en animales produce cambios conductuales opuestos a los manifestados durante la depresión. Estos datos llevaron a Vogel y a su grupo a comprobar si la privación selectiva de sueño MOR podía producir efectos antidepresivos. Para ello aplicaron un procedimiento que consistía en despertar a los sujetos cada vez que entraban en la fase de sueño MOR. Compararon este grupo con otro grupo control en el que se despertaba a los sujetos inmediatamente después de acabar la fase de sueño MOR. El procedimiento se repetía durante varias noches consecutivas. Encontraron mayor efectividad de la privación de sueño MOR comparada a la privación de sueño no MOR (Vogel *et al.*, 1975; Vogel, Vogel, McAbee y Thurmond, 1980). El efecto antidepresivo se producía más lentamente pero era más duradero que el de otros tipos de privaciones de sueño. También se señaló que la efectividad clínica de la privación de sueño MOR era similar a la de los antidepresivos tricíclicos. Normalmente se requieren de dos a tres semanas de tratamiento para obtener un efecto terapéutico, pero una vez mejorados, aproximadamente la mitad de ellos, mantienen este efecto durante un largo período de tiempo. Los resultados parecen ser mejores en proporción de pacientes en remisión total de la sintomatología depresiva y en duración de los efectos que los informados en otras formas de privación de sueño. Este procedimiento requiere el registro polisomnográfico continuo de sueño durante toda la noche. Esto junto con el esfuerzo que suponía evaluar manualmente las fases de sueño en tiempo real ha hecho que durante más de 25 años no se hayan replicado los estudios de Vogel. Recientemente, Grözinger, Kögel y Röschke (2002) han diseñado un programa que dispara una alarma cuando se detecta la presencia de la fase de sueño MOR lo que permite despertar al sujeto de manera automática. Aplicaron este procedimiento durante diez noches consecutivas y se comparó con otra condición control en la que la alarma se disparaba cuando se detectaban las fases 2, 3 y 4 de sueño. Encontraron una gradual e intensa reducción de la sintomatología depresiva en las dos condiciones experimentales sin que existieran diferencias significativas entre ambas. Aunque la mejora conseguida en el grupo de privación de sueño MOR era similar a la encontrada por Vogel,

los resultados eran diferentes en la condición del grupo control. Los autores proponen en futuros estudios comparar las dos condiciones controles.

#### *Cambio de fase del ciclo sueño-vigilia*

Wehr, Wirz-Justice, Goodwin, Duncan y Gillin (1979) señalaron que ciertos ritmos circadianos parecían tener una fase avanzada con respecto al ciclo de sueño-vigilia en algunos sujetos depresivos. Estos autores predecían que si este desfase contribuía a la patogénesis de la depresión, un avance en el momento del sueño podría sincronizar ambos ritmos y mejorar la sintomatología depresiva. En una serie de experimentos encontraron que adelantando el momento de sueño seis horas antes de lo habitual (del patrón habitual de 11:00 p.m. a 7:00 a.m. a otro de 5:00 p.m. a 1:00 a.m.), se producía una mejora en algunos sujetos depresivos. Posteriormente, Sack, Nurnberger, Rosenthal y Wehr (1985) y Souétre, Salvati, Pringuey, Plasse, Savelli y Darcourt (1987) encontraron resultados similares. El efecto antidepressivo es relativamente rápido, suele aparecer a los dos o cuatro días y se mantiene de una a tres semanas tras la interrupción del tratamiento. Se han realizado experimentos opuestos al anterior. SurrIDGE, MacLean, Coulter y Knowles (1987) retrasaron el momento del sueño seis horas más tarde de lo habitual (del patrón habitual de 12:00 p.m. a 7:30 a.m. a otro de 6:00 a.m. a 2:00 p.m.). Los autores encontraron que se podía inducir síntomas depresivos en sujetos normales con este procedimiento.

Resumiendo, el momento y la duración del efecto terapéutico varía en las diferentes manipulaciones del sueño, pasando desde el más rápido pero más transitorio como es el de la privación total y parcial de sueño hasta el más tardío pero más duradero como es el de la privación de sueño MOR. En un lugar intermedio quedaría el efecto del avance del ciclo sueño-vigilia, procedimiento en el que tanto el inicio como la duración del efecto terapéutico son relativamente cortos (véase la Tabla 1).

**TABLA 1.** Características de la respuesta antidepressiva asociada a cada una de las manipulaciones del sueño.

|   | <i>Privación total de sueño</i> | <i>Privación parcial de sueño</i> | <i>Privación de sueño MOR</i> | <i>Avance del ciclo sueño-vigilia</i> |
|---|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| <i>Comienzo</i>                           | Rápido (horas)                  | Rápido (horas)                    | Lento<br>(1 a 3 semanas)      | Relativamente rápido<br>(2-4 días)    |
| <i>Duración</i>                           | Corto (días)                    | Corto (días)                      | Largo (meses)                 | Relativamente corto<br>(1-3 semanas)  |
| <i>Porcentaje de respuestas positivas</i> | 40-60%                          | 40-60%                            | 50%                           | -                                     |

A menudo se han combinado estas terapias de sueño con otros tratamientos antidepressivos. Tradicionalmente el que se ha combinado más frecuentemente con la privación de sueño ha sido el tratamiento farmacológico. Se han encontrado interacciones

positivas entre la privación de sueño y una larga lista de antidepresivos como la clorimipramina (Elsenga y Van den Hoofdakker, 1980, 1983; Loosen, Merkel y Amelung, 1976), la nortriptilina (Shelton y Loosen, 1993), la amitriptilina (Kuhs *et al.*, 1996), la fluoxetina (Benedetti, Barbini, Lucca, Campori, Colombo y Smeraldi, 1997), el pindolol (Smeraldi, Benedetti, Barbini, Campori y Colombo, 1999) y la paroxetina (Smith *et al.*, 2002). También el litio por sus propiedades estabilizadoras del ánimo ha resultado útil para prevenir la rápida recaída que sucede a la privación de sueño (Baxter *et al.*, 1986; Benedetti, Colombo, Barbini, Campori y Smeraldi, 1999; Benedetti, Barbini, Campori, Fulgosi, Pontiggia y Colombo, 2001; Colombo, Lucca, Benedetti, Barbini, Campori y Smeraldi, 2000; Grube y Hartwich, 1990; Szuba *et al.*, 1994). Los resultados encontrados en estos estudios señalan que la administración de terapia farmacológica puede ayudar a prevenir las recaídas asociadas a la privación de sueño. Estos estudios se pueden contemplar también desde otra perspectiva, la posibilidad de que la privación de sueño pueda acelerar el comienzo de acción de los fármacos antidepresivos. Un hallazgo importante a este respecto ha sido la posibilidad de que la privación de sueño pueda potenciar la respuesta a la medicación antidepresiva, incluso en pacientes que previamente no respondían a la terapia farmacológica.

Se ha intentado también prevenir la recaída avanzando el ciclo sueño-vigilia después de la privación de sueño con resultados satisfactorios (Benedetti *et al.*, 2001; Berger, Vollman, Hohagen y Koenig, 1997; Vollman y Berger, 1993). Neumeister, Goessler, Lucht y Hapitanu (1996) aplicaron fototerapia después de una privación parcial de sueño y comprobaron que la aplicación de luz brillante conseguía prevenir la recaída y que la continuación de este procedimiento ayudaba a mantener los efectos antidepresivos. Otros estudios más recientes (Colombo *et al.*, 2000; Loving, Kripke y Shuchter, 2002) han llegado a las mismas conclusiones en pacientes con trastorno bipolar. También se ha conseguido prevenir la recaída asociada a la privación de sueño aplicando estimulación magnética transcraneal repetida (Eichhammer *et al.*, 2002).

### **Teorías sobre el efecto antidepresivo de la privación de sueño**

Se han propuesto diversas teorías que han tratado de explicar los mecanismos de acción del efecto antidepresivo de la privación de sueño. A continuación se presentan los principales postulados de estas teorías y se analiza hasta qué punto las hipótesis derivadas de cada una de ellas han encontrado apoyo empírico.

#### *Teoría del proceso S*

Esta teoría está basada en el modelo de la regulación del sueño propuesto por Borbély (1982), que explica la regulación del sueño como resultado de la interacción de dos procesos: el proceso S (proceso homeostático dependiente del sueño) y el proceso C (proceso circadiano independiente del sueño). El proceso S describe un correlato fisiológico del aumento y disminución de la necesidad de sueño. El proceso S disminuye durante el sueño y aumenta durante la vigilia. Durante el sueño, el nivel de actividad del sueño de ondas lentas es un indicador del proceso S. El proceso C se refleja por la variación rítmica de la necesidad de sueño. El proceso C es controlado por un oscilador

circadiano. Según el modelo, la necesidad y la duración del sueño se determinan por la acción combinada de estos dos procesos. Borbély y Wirz-Justice (1982) proponen que en la depresión el incremento del proceso S es deficiente durante la vigilia, es decir, se acumula más lentamente. Los problemas que suelen tener los sujetos depresivos en el inicio y mantenimiento del sueño se pueden atribuir a la baja necesidad de sueño que es consecuencia de un bajo nivel del proceso S. El efecto antidepressivo de la privación de sueño sería consecuencia del incremento en los niveles del proceso S. Van den Hoofdakker y Beersma (1988) contrastaron estas hipótesis con los datos empíricos disponibles. En líneas generales, no encontraron evidencia de una deficiencia del proceso S en sujetos depresivos. Producen la misma cantidad de sueño de ondas lentas que los controles iguales en edad y género. Lo que varía es la distribución de la producción durante la noche. Los sujetos depresivos muestran un decaimiento más lento del sueño de ondas lentas que los sanos. Tampoco encontraron evidencia de que los cambios clínicos correlacionen con el incremento en sueño de ondas lentas durante la noche de sueño de recuperación.

Beersma y Van den Hoofdakker (1992) han propuesto una modificación de la teoría del proceso S basándose en conocimientos más recientes sobre los mecanismos que regulan el sueño. Los autores proponen que el factor patogénico en los sujetos depresivos es el sueño no MOR y que es la supresión de sueño no MOR lo que se relaciona con el efecto antidepressivo. La hipótesis de la intensidad de sueño no MOR y la hipótesis del proceso S tienen en común que proponen que el estado depresivo se relaciona con bajos niveles de S y que incrementándolos se normaliza el estado clínico. Debido a que la supresión de la intensidad de sueño no MOR impide el descenso de S, la supresión de sueño no MOR resulta en un alto nivel de S que acorde con la teoría del proceso S lleva a una mejora del estado clínico. Sin embargo, existe una diferencia entre las dos hipótesis: bajo la hipótesis de la intensidad de sueño no MOR no se supone un déficit del proceso S, sólo la supresión de sueño no MOR influye en la mejora del estado clínico. Esta distinción es crucial porque explicaría por qué en algunos estudios no se ha encontrado evidencia de un proceso S deficiente. La hipótesis predice que cualquier procedimiento que reduzca la intensidad del sueño no MOR reduciría la sintomatología depresiva.

#### *Teorías sobre el sueño MOR*

Hay un gran número de hipótesis muy relacionadas entre sí que tienen en común el importante papel otorgado a las alteraciones del sueño MOR en la depresión. Parten de dos observaciones: la existencia de un patrón alterado de sueño MOR en la depresión (corta latencia de sueño MOR, mayor duración y densidad del primer período MOR y más sueño MOR en el primer tercio de la noche y menos durante el último) y que la privación de sueño MOR es la característica común de la mayoría de las intervenciones antidepressivas exitosas (la mayoría de los fármacos antidepressivos suprimen el sueño MOR, la supresión selectiva de la fase de sueño MOR despertando al sujeto también tiene un efecto antidepressivo y la reserpina que induce depresión incrementa el sueño MOR). Los experimentos llevados a cabo por Vogel *et al.* (1975, 1980) sugieren que el incremento en la presión de sueño MOR es un requisito para que se produzca la respuesta antidepressiva. Sin embargo, esta hipótesis no proporciona una explicación de los

resultados obtenidos en otras manipulaciones del sueño. La manifestación más importante de esta inconsistencia es que la respuesta antidepresiva a la privación de sueño MOR se desarrolla en el curso de tres semanas mientras que los efectos de la privación total y parcial de sueño son inmediatos. La diferencia en el curso de la respuesta no puede explicarse por diferencias en presión de sueño MOR. La privación total de sueño resulta en una privación completa de sueño MOR. Además, la privación parcial de sueño resulta en la ocurrencia de más sueño MOR que la privación selectiva de esta fase de sueño, en cambio la privación parcial de sueño conlleva un efecto inmediato, mientras que esto no ocurre en la privación de sueño MOR (Beersma y Van den Hoofdakker, 1992).

#### *Modelo de la coincidencia interna*

El modelo de la coincidencia interna de Wehr y Wirz-Justice (1981) se basa en el modelo de Wever sobre la regulación de los ritmos circadianos. Según este modelo, distintos ritmos están gobernados por distintos osciladores. Hay un oscilador fuerte que controla, por ejemplo, los ritmos circadianos del sueño MOR, la temperatura corporal y la secreción de cortisol. Este oscilador se acopla con otro más débil que controla el ciclo sueño-vigilia. Bajo condiciones normales hay una relación estable entre los dos osciladores. Sin embargo, esta relación puede verse alterada, por ejemplo, por cambios en el horario del sueño, viajes transmeridianos, etc. Todas estas condiciones resultan en una relativa fase avanzada del oscilador fuerte con respecto al oscilador que controla el ciclo sueño-vigilia. También en estas condiciones se produce un cambio en la estructura del sueño; estos cambios parecen ser característicos de los sujetos depresivos. La idea de Wehr y Wirz-Justice (1981) es que en la depresión el oscilador responsable de un cierto número de ritmos como el de la temperatura corporal, la secreción de cortisol y la producción de sueño MOR tiene una fase avanzada en relación con el oscilador que gobierna el ciclo sueño-vigilia. En otras palabras, los sujetos depresivos duermen "tarde" en relación con el reloj biológico que regula otras funciones biológicas importantes. El proceso patogénico se asocia a dormir durante la llamada fase crítica que sería el momento de la noche en que comienza a aumentar la temperatura corporal, la secreción de cortisol y la tendencia a producir sueño MOR. Según esta teoría las diferentes manipulaciones del sueño son terapéuticamente efectivas porque se evita dormir durante la fase crítica y con ello se restauran las relaciones de fase entre los distintos ritmos; es decir, se llega a la coincidencia interna entre los ritmos circadianos y el ciclo sueño-vigilia. Van den Hoofdakker y Beersma (1988) intentaron verificar si efectivamente existe una alteración circadiana en la producción de sueño MOR. Compararon el curso de la producción de sueño MOR en sujetos depresivos y controles, encontrando que la única diferencia entre las curvas ocurría en la primera hora de sueño. Este dato sugiere que la alteración concierne al inicio de producción de sueño MOR mejor que a su curso. Por otra parte, sujetos que responden a la privación de sueño no difieren en ningún aspecto de la producción de sueño MOR de los sujetos que no responden. Estos resultados no proporcionan evidencia de un mecanismo circadiano implicado en el proceso terapéutico como propone la teoría.

Es difícil identificar qué aspectos de las manipulaciones del sueño son responsables de su efecto clínico. La privación de sueño es un procedimiento complejo en el que

otros factores además del sueño son manipulados. Durante la privación de sueño el paciente en lugar de la pasividad que implica el dormir puede caminar, sentarse, levantarse, es decir, existe una cierta actividad física. Por otro lado, durante la privación de sueño los sujetos están ocupados en actividades sociales en lugar de estar solos; generalmente las privaciones de sueño no se hacen de forma aislada sino en pequeños grupos. De esta forma las interacciones durante la noche de privación de sueño pueden tener importantes efectos terapéuticos. Sin embargo, como señala Van den Hoofdakker (1997), aunque estos factores pueden estar implicados, es muy difícil que puedan proporcionar una explicación completa de los efectos terapéuticos de la privación de sueño. La naturaleza aguda y transitoria de la respuesta a estas terapias es difícil de explicar únicamente por la influencia de estos factores.

Dejando de lado estos factores unidos inevitablemente al procedimiento de la privación de sueño, cabe preguntarse qué aspectos de las manipulaciones de sueño son los responsables de su efecto clínico. Las teorías expuestas han hecho hincapié en el papel del sueño MOR, en el sueño no MOR o en la duración y momento de la privación de sueño para explicar el efecto antidepressivo. El papel del sueño MOR en el efecto antidepressivo parece poco claro. La privación total de sueño implica tanto la privación de sueño MOR como de sueño no MOR. Por otra parte, el curso del efecto terapéutico es diferente en estas terapias. De acuerdo con los estudios de Vogel *et al.* (1975, 1980), los efectos de la privación de sueño MOR son graduales (tardan en aparecer aproximadamente tres semanas); en cambio, la privación total de sueño que también conlleva la privación completa de sueño MOR tiene un efecto agudo. Es difícil explicar estas diferencias en el curso de la respuesta desde la hipótesis del sueño MOR.

Dos hipótesis se han ocupado del papel del sueño no MOR. La primera es la hipótesis de la deficiencia del proceso S (Borbély y Wirz-Justice, 1982). Sin embargo, no se ha encontrado evidencia de un proceso S deficiente en la depresión. Es posible que la supresión de sueño no MOR no sea un factor suficiente pero sí necesario en el mecanismo a la base del efecto antidepressivo de la privación de sueño. También es posible que la supresión de sueño no MOR sea responsable de los efectos clínicos encontrados en los experimentos de Vogel *et al.* (1975, 1980). La supresión de sueño MOR probablemente resultó en un incremento gradual de presión de sueño no MOR más que en un incremento de la presión de sueño MOR. Esto podría explicar el cambio clínico gradual observado en estos experimentos. Estas consideraciones han llevado a proponer la hipótesis de que la supresión de sueño no MOR es un factor crítico en el mecanismo explicativo de la respuesta a la privación de sueño (Beersma y Van den Hoofdakker, 1992).

En cuanto a la importancia de la duración y/o del momento en que se realizan las manipulaciones del sueño es difícil de establecer. Las manipulaciones del sueño, ya sean privación total o parcial de sueño, implican cambios en el momento del sueño. Aunque los primeros estudios mostraron la superioridad de la privación de sueño durante la segunda mitad de la noche con respecto a la privación de la primera mitad de la noche (Elsenga *et al.*, 1988; Sack *et al.*, 1988), estudios posteriores que han igualado la cantidad total de sueño en ambas condiciones no han encontrado diferencias entre ambos procedimientos (Giedke *et al.*, 1992). Estos datos sugieren que el momento del sueño es menos crítico para los efectos terapéuticos que su duración. Por otra parte, los estudios

que han constatado el efecto antidepresivo del avance del ciclo sueño-vigilia (Sack *et al.*, 1985; Souêtre *et al.*, 1987; Wehr *et al.*, 1979) apoyarían la importancia del momento del sueño y su relación con otros ritmos circadianos.

### Conclusiones

Existe una amplia evidencia empírica que constata los efectos antidepresivos de diversas manipulaciones del sueño tales como la privación total de sueño, la privación parcial de sueño, la privación selectiva de la fase de sueño MOR y el avance del ciclo sueño-vigilia. El momento y la duración del efecto terapéutico varían en cada uno de estos procedimientos pasando desde el más rápido pero más transitorio como es el de la privación total y parcial de sueño hasta el más tardío pero más duradero como es el de la privación de sueño MOR. Las teorías propuestas para explicar el efecto antidepresivo de estas manipulaciones del sueño no son todavía satisfactorias cuando se confrontan con los datos empíricos. Ninguna de ellas propone un mecanismo de acción del efecto antidepresivo de la privación de sueño que proporcione explicación de todos los datos obtenidos en este tipo de estudios. La privación de sueño prolonga la vigilia, incrementa la necesidad de sueño y cambia la interacción entre procesos dependientes del sueño y de la vigilia y procesos fisiológicos que están bajo control circadiano. Una posibilidad es que el único factor crítico en la respuesta antidepresiva sea la duración del sueño. Otra posibilidad es que lo sea el momento del sueño y su relación con otros ritmos circadianos. Finalmente, puede que sean ciertas ambas posibilidades, es decir, que ambos factores puedan ser importantes con respecto a la respuesta clínica de la privación de sueño. Los datos disponibles de los estudios que han manipulado la duración y el momento del sueño no nos permiten llegar a conclusiones firmes a este respecto. A esto habría que añadir la dificultad de separar la contribución de estos dos factores. Las variaciones en la necesidad de sueño aplicando, por ejemplo, una privación parcial de sueño implican necesariamente variaciones en el momento del sueño. En esta línea, el estudio de la interacción entre el impulso homeostático de la satisfacción de la necesidad de sueño y la tendencia circadiana del ciclo sueño-vigilia puede ser muy fructífero. El llamado "protocolo de desincronización forzada" puede ayudar a estudiar esta interacción. Este procedimiento consiste en aislar a los sujetos de señales ambientales externas y en manipular la longitud del ciclo sueño-vigilia alargándolo o acortándolo. Mientras tanto, los ritmos circadianos siguen su curso habitual. Esta desincronización provocada entre el ciclo sueño-vigilia y el curso de los ritmos circadianos permite analizar de forma separada la contribución de cada uno de estos factores. Tales experimentos han demostrado que tanto el sistema circadiano como el ciclo sueño-vigilia determinan el curso de un gran número de variables entre ellas la fatiga, la somnolencia, la vigilancia, el rendimiento cognitivo y el estado de ánimo (Boivin *et al.*, 1997; Czeisler, Dijk y Duffy, 1994; Dijk, Duffy y Czeisler, 1992). Una de las consecuencias paradójicas de la privación de sueño en sujetos depresivos es el incremento en fatiga subjetiva y somnolencia y la mejora en vigor y estado de ánimo (Van den Burg, Beersma, Bouhuys y Van den Hoofdakker, 1992). Estos autores sugieren que los efectos antidepresivos de la privación de sueño pueden ser el resultado de un "proceso de desinhibición psicológica" que ocurre porque

la pérdida de sueño produce fatiga cerebral. La privación de sueño puede ser beneficiosa cuando el sujeto se encuentra en un estado de alta tensión interna y activación. Diversos estudios han comprobado que elevados niveles de vigilancia, activación conductual y bajos niveles de fatiga previos a la privación de sueño pueden predecir una respuesta favorable (Beutler *et al.*, 2003; Bouhuys *et al.*, 1989, 1995; Cano-Lozano *et al.*, 2001; Wu *et al.*, 1992). La fatiga cerebral inducida por la privación de sueño podría desbloquear el estado depresivo. De nuevo habría que recordar que los niveles de fatiga y de somnolencia autoinformada están sujetos a modulaciones circadianas. Las estimaciones subjetivas de estas variables están determinadas tanto por componentes dependientes del ciclo sueño-vigilia como de componentes circadianos. Así, puede que la fatiga cerebral inducida por la privación de sueño no sea el único factor que media la respuesta. La fase del ritmo circadiano de la fatiga puede jugar un papel importante. De nuevo protocolos de desincronización forzada pueden dilucidar este problema (Van den Hoofdakker, 1997). Diversas líneas de investigación han constatado la relación entre el sueño y el bienestar físico y mental (Miró, Iáñez y Cano-Lozano, 2002). La existencia de alteraciones del sueño en sujetos depresivos es bien conocida (Cano-Lozano, Espinosa-Fernández, Miró y Buela-Casal, 2003a). En principio se podría plantear que estas alteraciones del sueño son simplemente consecuencia de las alteraciones del estado de ánimo. Sin embargo, el hecho de que diversas manipulaciones del sueño tengan efectos antidepresivos sugiere que debe haber una estrecha relación entre los procesos que regulan el sueño y los procesos que regulan el afecto en los trastornos del estado de ánimo. Los efectos de la privación de sueño en la depresión podrán ser mejor comprendidos incrementando nuestro conocimiento sobre la regulación del estado de ánimo (véase Spielberger, Carretero-Dios, De los Santos-Roig, 2002, 2002b; Spielberger, Ritterband, Reheiser y Brunner, 2003). Los efectos agudos de la privación de sueño y su especificidad proporcionan evidencia de que los procesos homeostáticos relacionados con el sueño, así como los procesos circadianos, pueden jugar un importante papel en esta regulación (Van den Hoofdakker, 1997).

En definitiva, desde que fuera por primera vez propuesto, el efecto antidepresivo de la privación de sueño ha despertado un gran interés clínico y teórico. Clínico en el sentido de ser un tratamiento antidepresivo atractivo por su rapidez. La mayoría de las terapias utilizadas en el tratamiento de la depresión requieren de una a seis semanas para alcanzar su efecto terapéutico, la privación de sueño lo consigue en pocas horas. Esto puede ser importante especialmente en las primeras etapas del tratamiento cuando aún otro tipo de terapias no han conseguido obtener efectos terapéuticos. Este rápido alivio de los síntomas depresivos puede animar a los pacientes a continuar el tratamiento y mejorar sus expectativas sobre él. Se han propuesto otras posibles aplicaciones clínicas de la privación de sueño generalmente combinada con otros tratamientos, ya que como único tratamiento no se considera una opción adecuada dada la naturaleza variable y transitoria de la respuesta antidepresiva (Cano-Lozano, Miró, Espinosa-Fernández y Buela-Casal, 2003b). Una de las más relevantes es la posibilidad de que la privación de sueño pueda potenciar la respuesta a la terapia farmacológica incluso en pacientes que no han respondido previamente a este tipo de terapia. A nivel teórico, la privación de sueño ofrece una oportunidad única para poder relacionar cambios rápidos del estado de ánimo con



cambios simultáneos en otro tipo de variables. Además, es un excelente modelo experimental en la investigación de nuevos tratamientos antidepresivos de actuación rápida (Gillin, Buchsbaum, Wu, Clark y Bunney, 2001). La importancia clínica y teórica de los resultados encontrados, así como las cuestiones que aún quedan por resolver, ponen de manifiesto la necesidad de seguir investigando en las complejas, pero evidentes, relaciones existentes entre los procesos que regulan el sueño y los procesos que regulan el estado de ánimo.

### Referencias

- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4ª edición) (DSM-IV)*. Washington, D.C.: Autor.
- Barbini, B., Colombo, C., Benedetti, F., Campori, E., Bellodi, L. y Smeraldi, E. (1998). The unipolar-bipolar dichotomy and the response to sleep deprivation. *Psychiatry Research*, 79, 43-50.
- Baumgartner, A. y Sucher, N. (1990). The influence of physical activity and posture on the antidepressant effect of sleep deprivation in depressed patients. *Journal of Affective Disorders*, 20, 93-99.
- Baxter, L.R., Liston, E.H., Schwartz, J.M., Althuler, L.I., Wilkins, J.N., Richeimer, S. y Guze, B.H. (1986). Prolongation of the antidepressant response to partial sleep deprivation by lithium. *Psychiatry Research*, 19, 17-23.
- Beersma, D.G.M. y Van den Hoofdakker, R.H. (1992). Can non-REM sleep be depressiogenic? *Journal of Affective Disorders*, 24, 101-108.
- Benedetti, F., Barbini, B., Campori, E., Fulgosi, M.C., Pontiggia, A. y Colombo, C. (2001). Sleep phase advance and lithium to sustain the antidepressant effect of sleep deprivation in bipolar depression: New findings supporting the internal coincidence model? *Journal of Psychiatric Research*, 35, 323-329.
- Benedetti, F., Barbini, B., Lucca, A., Campori, E., Colombo, C. y Smeraldi, E. (1997). Sleep deprivation hastens the antidepressant action of fluoxetine. *European Archives of Psychiatry Research*, 247, 100-103.
- Benedetti, F., Colombo, C., Barbini, B., Campori, E. y Smeraldi, E. (1999). Ongoing lithium treatment prevents relapse after total sleep deprivation. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 19, 240-245.
- Benedetti, F., Zanardi, R., Colombo, C. y Smeraldi, E. (1999). Worsening of delusional depression after sleep deprivation: Case reports. *Journal of Psychiatric Research*, 33, 69-72.
- Berger, M., Vollman, J., Hohagen, F. y Koenig, A. (1997). Sleep deprivation with consecutive sleep phase advance as a fast-acting therapy in depression: An open pilot trial in medicated and unmedicated patients. *American Journal of Psychiatry*, 154, 870-872.
- Beutler, L.E., Cano-Lozano, M.C., Miró, E. y Buela-Casal, G. (2003). The role of activation in the effect of total sleep deprivation on depressed mood. *Journal of Clinical Psychology*, 59, 369-384.

- Boivin, D.B., Czeisler, C.A., Dijk, D.J., Duffy, J.F., Folkard, S., Minors, D.S., Totterdell, P. y Waterhouse, J.M. (1997). Complex interaction of the sleep-wake cycle and circadian phase modulates mood in healthy subjects. *Archives of General Psychiatry*, 54, 145-152.
- Borbély, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, 1, 195-204.
- Borbély, A. A. y Wirz-Justice, A. (1982). Sleep, sleep deprivation and depression. *Human Neurobiology*, 1, 205-210.
- Bouhuys, A.L., Beersma, D.G.M. y Van den Hoofdakker, R.H. (1989). Observed behavior as a predictor of the response to sleep deprivation in depressed patients. *Psychiatry Research*, 28, 47-61.
- Bouhuys, A.L., Van den Burg, W. y Van den Hoofdakker, R.H. (1995). The relationship between tiredness prior to sleep deprivation and the antidepressant response to sleep deprivation in depression. *Biological Psychiatry*, 37, 457-461.
- Cano-Lozano, M.C., Espinosa-Fernández, L., Miró, E. y Buena-Casal, G. (2003a). Una revisión de las alteraciones del sueño en la depresión. *Revista de Neurología*, 36, 366-375.
- Cano-Lozano, M.C., Miró, E. y Buena-Casal, G. (2001). Efecto de la privación total de sueño sobre el estado de ánimo deprimido y su relación con los cambios en la activación autoinformada. *Salud Mental*, 24, 41-49.
- Cano-Lozano, M.C., Miró, E., Espinosa-Fernández, L. y Buena-Casal (2003b). Aplicaciones clínicas de la privación de sueño en el tratamiento de la depresión. *Terapia Psicológica*, 21, 5-13.
- Colombo, C., Benedetti, F., Barbini, B., Campori, E. y Smeraldi, E. (1999). Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Research*, 86, 267-270.
- Colombo, C., Lucca, A., Benedetti, F., Barbini, B., Campori, E. y Smeraldi, E. (2000). Total sleep deprivation combined with lithium and light therapy in the treatment of bipolar depression: Replication of main effects and interactions. *Psychiatry Research*, 95, 43-53.
- Czeisler, C.A., Dijk, D.J. y Duffy, J.F. (1994). Entrained phase of the circadian pacemaker serves to stabilize alertness and performance throughout the habitual waking day. En D.C. Ogilvie y J.R. Harsh (eds.), *Sleep Onset: Normal and Abnormal Process* (pp. 89-110). Washington, DC: American Psychological Association.
- Dijk, D.J., Duffy, J.F. y Czeisler, C.A. (1992). Circadian and sleep/wake dependent aspects of subjective alertness and cognitive performance. *Journal of Sleep Research*, 1, 112-117.
- Duncan, W.C., Gillin, J.C., Post, R.M., Gerner, R.H. y Wehr, T.A. (1980). Relationship between EEG sleep patterns and clinical improvement in depressed patients treated with sleep deprivation. *Biological Psychiatry*, 15, 879-890.
- Ebert, D., Feistel, H. y Barocka, A. (1991). Effects of sleep deprivation on the limbic system and the frontal lobes in affective disorder: A study with Tc99m HMPAO SPECT. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 40, 247-251.
- Ebert, D., Feistel, H., Barocka, A. y Kaschka, W.P. (1994). Increased limbic blood flow

- and total sleep deprivation in major depression with melancholia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 35, 880-885.
- Eichhammer, P., Kharraz, A., Wiegand R., Langguth, B., Frick, U., Aigner, J.M. y Hajak, G. (2002). Sleep deprivation in depression stabilizing antidepressant effects by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Life Sciences*, 70, 1741-1749.
- Elsenga, S. (1992). *Sleep deprivation and depression*. Tesis Doctoral, Universidad de Groninga. Países Bajos.
- Elsenga, S. y Van den Hoofdakker, R.H. (1980). Sleep deprivation and clomipramine in endogenous depression. En L. Popvicu, B. Asgian y G. Badiu (eds.), *Sleep 1978* (pp. 625-629). Amsterdam: Basel, Karger.
- Elsenga, S. y Van den Hoofdakker, R.H. (1983). Clinical effects of sleep deprivation and clomipramine in endogenous depression. *Journal of Psychiatric Research*, 17, 361-374.
- Elsenga, S., Van den Hoofdakker, R.H. y Dols, L.C.W. (1988). Clinical effects of early and late partial sleep in endogenous depression. En W.P. Koella, F. Obal, H. Schulz y P. Visser (eds.), *Sleep 1986* (pp. 448-450). Nueva York: Gustav Fisher.
- Fähndrich, E. (1981). Effects of sleep deprivation on depressed patients of different nosological groups. *Psychiatry Research*, 5, 277-285.
- Giedke, H., Geilenkirchen, R. y Hauser, M. (1992). The timing of partial sleep deprivation in depression. *Journal of Affective Disorders*, 25, 117-128.
- Giedke, H. y Schwarzler, F. (2002). Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Medicine Review*, 6, 361-377.
- Gillin, J.C. (1983). The sleep therapies of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 7, 351-354.
- Gillin, J.C., Buchsbaum, M., Wu, J., Clark, C. y Bunney, W. (2001). Sleep deprivation as a model experimental antidepressant treatment: Findings from functional brain imaging. *Depression and Anxiety*, 14, 37-49.
- Graw, P., Haug, H.J., Leonhardt, G. y Wirz-Justice, A. (1998). Sleep deprivation response in seasonal affective disorder during a 40-h constant routine. *Journal of Affective Disorders*, 48, 69-74.
- Grozinger, M., Kögel, P. y Rösche, J. (2002). Effects of REM sleep awakenings and related waking paradigms on the ultradian sleep cycle and the symptoms in depression. *Journal of Psychiatric Research*, 36, 299-308.
- Grube, M. y Hartwich, P. (1990). Maintenance of antidepressant effect of sleep deprivation with the help of lithium. *European Archives of Psychiatry Neurology Sciences*, 240, 60-61.
- Haug, H.J. (1992). Prediction of sleep deprivation outcome by diurnal variation of mood. *Biological Psychiatry*, 31, 271-278.
- Höchli, D., Trachsler, E., Luckner, V. y Woggon, B. (1985). Partial sleep deprivation therapy of depressive syndromes in schizophrenic disorders. *Pharmacopsychiatry*, 18, 134-135.
- Joffe, R. y Swinson, R.P. (1988). Total sleep deprivation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 77, 483-487.
- Kraft, A.M., Willner, P., Gillin, C.G., Janowsky, D. y Neborsky, R. (1984). Changes in

- thought content following sleep deprivation in depression. *Comprehensive Psychiatry*, 25, 383-289.
- Kuhs, H., Farber, D., Borgstadt, S., Mrosek, S. y Tölle, R. (1996). Amitriptyline in combination with repeated late sleep deprivation versus amitriptyline alone in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 37, 31-41.
- Kuhs, H. y Tölle, R. (1991). Sleep deprivation therapy. *Biological Psychiatry*, 29, 1129-1148.
- Kuhs, H. y Tölle, R. (1997). Clinical applicability of therapeutic sleep deprivation. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 1, 101-105.
- Loosen, P.T., Merkel, U. y Amelung, U. (1976). Combined sleep deprivation and clomipramine in primary depression. *Lancet*, 2, 156-157.
- Loving, R.T., Kripke, D.F. y Shuchter, S.R. (2002). Bright light augments antidepressant effects of medication and wake therapy. *Depression and Anxiety*, 16, 1-3.
- Miró, E., Iáñez, M.A. y Cano-Lozano, M.C. (2002). Patrones de sueño y salud. *Revista Internacional de Psicología Clínica y de la Salud / International Journal of Clinical and Health Psychology*, 2, 301-326.
- Montero, I. y León, O.G. (2002). Clasificación y descripción de las metodologías de investigación en Psicología. *Revista Internacional de Psicología Clínica y de la Salud / International Journal of Clinical and Health Psychology*, 2, 503-508.
- Müller, C., Riemann, D., Berger, M. y Müller, C. (1993). The influence of total sleep deprivation on urinary excretion of catecholamine metabolites in major depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 88, 16-20.
- Neumeister, A., Goessler, R., Lucht, M. y Hapitanu, T.Y. (1996). Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation. *Biological Psychiatry*, 39, 16-21.
- Parry, B.L., Cover, H., Mostofi, N., Leveau, B., Sependa, P. A., Resnick, A. y Gillin, J.C. (1995). Early versus late partial sleep deprivation in patients with premenstrual dysphoric disorder and normal comparison subjects. *American Journal of Psychiatry*, 152, 404-412.
- Parry, B.L. y Wehr, T.A. (1987). Therapeutic effect of sleep deprivation in patients with premenstrual syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 144, 808-810.
- Pfluf, B. y Tölle, R. (1971). Disturbance of 24-hour rhythm, endogenous depression and the treatment of endogenous depression by sleep deprivation. *International Pharmacopsychiatry*, 6, 187-196.
- Reinink, E., Bouhuys, A.L., Gordijn, M.C.M. y Van den Hoofdakker, R.H. (1993). Prediction of the antidepressant response to total sleep deprivation of depressed patients: Longitudinal versus single day assessment of diurnal mood variation. *Biological Psychiatry*, 34, 471-481.
- Reinink, E., Bouhuys, A.L., Wirz-Justice, A. y Van den Hoofdakker, R.H. (1990). Prediction of the antidepressant response to total sleep deprivation by diurnal variation of mood. *Psychiatry Research*, 32, 113-124.
- Riemann, D., Voderholzer, U. y Berger, M. (2002). Sleep and sleep-wake manipulations in bipolar depression. *Neuropsychobiology*, 45, 7-12.

- Riemann, D., Wiegand, M., Lauer, C. y Berger, M. (1993). Naps after total sleep deprivation in depressed patients: Are they depressiogenic? *Psychiatry Research*, 49, 109-120.
- Roy-Byrne, P.P., Uhde, T.W. y Post, R.M. (1986). Effects of one night's sleep deprivation on mood and behavior in patients with panic disorder. Comparison with depressed patients and normal controls. *Archives of General Psychiatry*, 43, 895-899.
- Sack, D.A., Duncan, W., Rosenthal, N.E., Mendelson, W.E. y Wehr, T.A. (1988). The timing and duration of sleep in partial sleep deprivation therapy of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 77, 219-224.
- Sack, D.A., Nurnberger, J., Rosenthal, N.E. y Wehr, T.A. (1985). Potentiation of antidepressant medications by phase-advance of the sleep-wake cycle. *American Journal of Psychiatry*, 142, 606-608.
- Schilgen, B. y Tölle, R. (1980). Partial sleep deprivation as therapy for depression. *Archives of General Psychiatry*, 37, 267-271.
- Shelton, R. y Loosen, P. (1993). Sleep deprivation accelerates the response to nortriptyline. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 17, 113-123.
- Smeraldi, E., Benedetti, F., Barbini, B., Campori, E. y Colombo, C. (1999). Sustained antidepressant effect of sleep deprivation combined with pindolol in bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 20, 380-385.
- Smith, G.S., Reynolds, C.F., Houck, P.R., Dew, M.A., Ma, Y., Mulsant, B.H. y Pollock, B.G. (2002). Glucose metabolic response to total sleep deprivation, recovery sleep, and acute antidepressant treatments as functional neuroanatomic correlates of treatment outcome in geriatric depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 10, 561-567.
- Souëtre, E., Salvati, E., Pringuey, D., Plasse, Y., Savelli, M. y Darcourt, G. (1987). Antidepressant effects of the sleep/wake cycle phase advance. Preliminary report. *Journal of Affective Disorders*, 12, 41-46.
- Spielberg, C.D., Carretero-Dios, H., De los Santos-Roig, M. y Buela-Casal, G. (2002a). Spanish experimental version of the State-Trait Depression Questionnaire (ST-DEP): Trait sub-scale (T-DEP). *Revista Internacional de Psicología Clínica y de la Salud/International Journal of Clinical and Health Psychology*, 2, 51-69.
- Spielberg, C.D., Carretero-Dios, H., De los Santos-Roig, M. y Buela-Casal, G. (2002b). Spanish experimental version of the State-Trait Depression Questionnaire (ST-DEP): State sub-scale (S-DEP). *Revista Internacional de Psicología Clínica y de la Salud/International Journal of Clinical and Health Psychology*, 2, 71-89.
- Spielberger, C.D., Ritterband, L.M., Reheiser, E.C. y Brunner, T.M. (2003). The nature and measurement of depression. *Revista de Psicología Clínica y de la Salud/International Journal of Clinical and Health Psychology*, 3, 209-234.
- SurrIDGE, M., MacLean, A., Coulter, M.E. y Knowles, J.B. (1987). Mood change following an acute delay of sleep. *Psychiatry Research*, 22, 149-158.
- Szuba, M.P., Baxter, L.R., Altshuler, L.L., Allen, E.M., Guze, B.H., Schwartz, J.M. y Liston, E.H. (1994). Lithium sustains the acute antidepressant effects of sleep deprivation: Preliminary findings from a controlled study. *Psychiatry Research*, 51, 283-295.
- Szuba, M.P., Baxter, L.R., Fairbanks, L.A., Guze, B.H. y Schwartz, J.M. (1991). Effects

- of partial sleep deprivation on the diurnal variation of mood and motor activity in major depression. *Biological Psychiatry*, 30, 817-829.
- Van den Burg, W., Beersma, D.G.M., Bouhuys, A.L. y Van den Hoofdakker, R.H. (1992). Self-rated arousal concurrent with the antidepressant response to total sleep deprivation of patients with major depressive disorder: A disinhibition hypothesis. *Journal of Sleep Research*, 1, 211-222.
- Van den Burg, W., Bouhuys, A.L., Van den Hoofdakker, R.H. y Beersma, D.G.M. (1990). Sleep deprivation in bright and dim light: Antidepressant effects on major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 19, 109-117.
- Van den Hoofdakker, R.H. (1997). Total sleep deprivation: Clinical and theoretical aspects. En A. Honig y M. Van Praag (eds.), *Depression: Neurobiological, Psychopathological and Therapeutic Advances* (pp. 563-589). Nueva York: John Wiley and Sons Ltd.
- Van den Hoofdakker, R.H. y Beersma, D.G.M. (1988). On the contribution of sleep-wake physiology to the explanation and the treatment of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 77, 53-71.
- Vogel, G.W., Thurmond, S., Gibbons, R., Sloan, K. y Walker, M. (1975). REM sleep reduction effects on depressed patients. *Archives of General Psychiatry*, 18, 301-311.
- Vogel, G.W., Vogel, F., McAbee, R.S. y Thurmond, A.J. (1980). Improvement of depression by REM sleep deprivation. New findings and a theory. *Archives of General Psychiatry*, 37, 247-253.
- Vollmann, J. y Berger, M. (1993). Sleep deprivation with consecutive sleep-phase advance therapy in patients with major depression: A pilot study. *Biological Psychiatry*, 33, 54-57.
- Volk, S., Kaendler, S.H., Hertel, A., Maul, F.D., Manoocheri, R., Weber, R., Georgi, K., Pflug, B. y Hor, G. (1997). Can response to partial sleep deprivation in depressed patients be predicted by regional changes of cerebral blood flow? *Psychiatry Research*, 75, 67-74.
- Volk, S.A., Kaendler, S.H., Weber, R., Georgi, K., Maul, F.D., Hertel, A., Pflug, B. y Hor, G. (1992). Evaluation of the effects of total sleep deprivation on cerebral blood flow using single photon emission computerized tomography. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 86, 478-483.
- Wehr, T.A. (1990). Effects of wakefulness and sleep on depression and mania. En J. Montplaisir y R. Godbout (eds.), *Sleep and Biological Rhythms. Basic Mechanisms and Applications to Psychiatry* (pp. 42-86). Nueva York: Oxford University Press.
- Wehr, T.A., Rosenthal, N.E., Sack, D.A. y Gillin, J.C. (1985). Antidepressant effects of sleep deprivation in bright and dim light. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 72, 161-165.
- Wehr, T.A. y Wirz-Justice, A. (1981). Internal coincidence model for sleep deprivation and depression. En W. Koella (ed.), *Sleep 1980* (pp. 26-33). Amsterdam: Karger, Basel.
- Wehr, T. A., Wirz-Justice, A., Goodwin, F. K., Duncan, W. y Gillin, J. C. (1979). Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. *Science*, 206, 710-713.

- Wiegand, M., Berger, M., Zulley, J., Lauer, C.J. y Von Zerssen, D. (1987). The influence of daytime naps on the therapeutic effect of sleep deprivation. *Biological Psychiatry*, 22, 386-389.
- Wiegand, M.H., Lauer, C.J. y Schreiber, E. (2001). Patterns of response to repeated total sleep deprivation in depression. *Journal of Affective Disorders*, 64, 257-260.
- Wiegand, M., Riemann, D., Schreiber, W., Lauer, C.J. y Berger, M. (1993). Effect of morning and afternoon naps on mood after total sleep deprivation in patients with major depression. *Biological Psychiatry*, 33, 467-476.
- Wirz-Justice, A. y Van den Hoofdakker, R.H. (1999). Sleep deprivation in depression: What do we know, where do we go? *Biological Psychiatry*, 46, 445-453.
- Wu, J.C., Buchsbaum, M.S. y Bunney, W.E. (2001). Clinical neurochemical implications of sleep deprivation's effects on the anterior cingulate of depressed patients. *Neuropsychopharmacology*, 25, 74-78.
- Wu, J.C., Buchsbaum, M.S., Gillin, J.C., Tang, C., Cadwell, S., Wiegand, M., Najafi, A., Klein, E., Hazen, K., Bunney, W.E., Fallon, J.H. y Keator, D. (1999). Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1149-1158.
- Wu, J.C. y Bunney, W.E. (1990). The biological basis of the antidepressant response to sleep deprivation and relapse: Review and hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, 147, 14-21.
- Wu, J.C., Gillin, J.C., Buchsbaum, M.S., Hershey, T., Johnson, J.C. y Bunney, W.E. (1992). Effect of sleep deprivation on brain metabolism of depressed patients. *American Journal of Psychiatry*, 149, 538-543.
- Wu, J.C., Gillin, J.C., Buchsbaum, M.S., Hershey, T., Johnson, J.C. y Bunney, W.E. (1994). PET studies of sleep deprivation in unipolar depression. *Neuropsychopharmacology*, 10, 876S.