

# Ritmos biológicos, hibernación y depresión

M A . L U S A F A N J U L M O L E S

La ritmicidad que se observa en algunas alteraciones psiquiátricas, tales como la epilepsia y ciertas psicosis como la esquizofrenia, las manías depresivas, etc., ha despertado el interés de los científicos y los especialistas clínicos que se dedican a la investigación biomédica y en particular a la cronobiología.

En la década pasada, la caracterización de un síndrome de depresión cíclica, que parece recurrir anualmente durante los meses de invierno, llevó a establecer un área de investigación común a médicos, psicólogos y biólogos para tratar de encontrar paralelismos entre este síndrome en particular y ciertos modelos de comportamiento

animal. Este síndrome psiquiátrico denominado "síndrome de desorden afectivo estacional", SAD en lengua inglesa, posee características muy interesantes para este tipo de estudios multidisciplinarios.

1. Es una enfermedad psiquiátrica relativamente susceptible a tratamientos fototerapéuticos.
2. Su recurrencia en los meses de invierno parece sugerir la posibilidad de que sea un síndrome relacionado con fenómenos estacionales normales y muy bien estudiados en algunos grupos de animales, como son los mecanismos de hibernación y diapausa, fenómenos estrechamente relacionados con los ritmos biológicos.

La acción de la luz sobre los ritmos biológicos es bien conocida y, a su vez, la idea de exponer pacientes deprimidos a fuentes de luz artificial no es nuevo. Desde las primeras décadas de este siglo se han escrito tratados sobre este tema. Sin embargo existen diferencias importantes entre la fototerapia que se administraba a principios y mediados de este siglo y la que se utiliza actualmente, con base en el conocimiento de los ritmos biológicos y en especial de los circadianos (ritmos con un periodo de oscilación de aproximadamente 24 horas). En los tratamientos antiguos la fototerapia se contemplaba como un tratamiento de amplio espectro, que podía utilizarse en una gran cantidad de enfermedades psiquiátricas o no. La luz ultravioleta se consideraba un componente importante del tratamiento, por lo que se exponía todo el cuerpo del paciente a la luz, excepto los ojos. Las fuentes luminosas utilizadas actualmente contienen una cantidad pequeña de luz UV y la luz entra justamente a través de los ojos y ya no por la piel. Por otra parte se considera muy importante la hora del día en la cual se administra el tratamiento, puesto que la hora determinará que la luz incida en ciertas fases de los ritmos endógenos del paciente,





como el ciclo sueño-vigilia, la secreción de melatonina de esteroides, etc. Es decir, en este tipo de tratamiento se están tomando en cuenta ciertas características de los ritmos circadianos.

La posibilidad de asociar un síndrome psiquiátrico a una forma de comportamiento animal, como la hibernación, abre perspectivas muy interesantes para tratar de conocer la etiología de este tipo de enfermedades. En la investigación biomédica la experimentación animal ha sido la ruta más eficiente para desarrollar metodologías que describan y clasifiquen ciertos comportamientos animales para, a *posteriori*, aplicarse en estudios humanos. Las características de un comportamiento particular, en una especie dada, se pueden entender mejor si este comportamiento se ha investigado en varias especies, y los experimentos animales proveen perspectivas muy interesantes a la "inegualdad" del comportamiento humano.

La hibernación y la diapausa son fenómenos que ocurren estacionalmente en diferentes grupos de verte-

brados, especialmente en reptiles, aves y mamíferos. Este tipo de fenómenos se caracteriza por poseer una ritmicidad circanual endógena, relacionada con los cambios de intensidad y duración de la luz que se producen estacionalmente en nuestro planeta, de tal modo que las especies que presentan estos fenómenos se pueden considerar como fotoperiódicas y el sustrato circadiano, provisto de un "reloj biológico" endógeno, les permite medir los cambios en la longitud del día a través de los cambios estacionales rítmicos producidos por la traslación de la tierra. La similitud entre estos fenómenos cíclicos normales y el SAD ha permitido que algunos investigadores hayan propuesto la hibernación como un modelo neurobiológico potencial, mediante el cual se estudie este síndrome psiquiátrico. Lo anterior está apoyado en dos hallazgos:

1. La imipramina, un fármaco antidepresivo, reduce la cantidad de torpor en ciertos tipos de ardillas hibernantes.
2. El litio, fármaco utilizado en el tratamiento de algunas psicosis, reduce la

hibernación en el hamster. Ya Kripplé en 1981 había señalado un paralelismo entre depresión e hibernación, en donde la manía del síndrome podría ser una forma de la respuesta de brama de los animales. Existen similitudes fisiológicas importantes entre el SAD y la hibernación. El primero se caracteriza por un aumento de peso debido a que el paciente manifiesta un ansia de carbohidratos con hiperfagia de los mismos, hipersomnio, depresión e inactividad. En la hibernación existe también un aumento de peso así como un aumento en ciertas fases de sueño, inactividad y reducción de la temperatura corporal (torpor). Es debido a lo anterior que los síntomas del SAD podrían estar coordinados por sistemas neurofisiológicos que variarían estacionalmente y en forma correlacionada a la hibernación. N. Rosenthal y sus colaboradores proponen que el SAD es la manifestación patológica de un ciclo estacional, filogenéticamente antiguo y —"atávico", le llaman estos autores—, señalando que "a un nivel más primitivo la depresión podría representar comportamientos y cambios fisiológicos relacionados con la conservación de energía. Los modelos animales del SAD son la hibernación y la estivación, que ocurren en fases opuestas del ciclo geofísico anual, pero son fisiológicamente distinguibles, de tal forma que se pueden comparar con las depresiones de primavera-verano y de otoño-invierno, que ocurren en tiempos opuestos pero poseen síntomas similares".

A todo lo anterior se podría objetar que un animal en estado de hibernación o de estivación no está necesariamente "deprimido", sin embargo, paradójicamente, la dificultad que tenemos los biólogos para poder llevar a cabo estudios formales sobre el carácter de los animales no es ningún obstáculo para hacer comparaciones entre el SAD y estas formas normales de comportamiento. No hay eviden-

cias particulares de que los cambios de humor en los pacientes de SAD sean anteriores al resto de los síntomas descritos; las alteraciones en el sueño, los hábitos alimenticios y los niveles de actividad, bien podrían ser la causa que altera la capacidad de los pacientes para funcionar suficientemente en la sociedad, y una forma de esta inadecuación sería la depresión.

Entonces como biólogos podríamos preguntarnos: ¿Existen ritmos estacionales que tienen un valor adaptativo para los animales y que lo podrían haber tenido también para nuestros ancestros, pero cuya expresión en el hombre contemporáneo conlleva comportamientos no deseados en la sociedad postmoderna, lo que se acompaña de depresión?

La respuesta no es simple y la proposición tampoco, existen diferencias importantes entre el SAD y la hibernación. Durante los episodios de depresión estacional los individuos, aunque hipersomnes, duermen menos profundamente, además no hay cambios dramáticos en la temperatura corporal como en el caso del torpor. Durante la hibernación en los mamíferos hay un aumento en los periodos de sueño de ondas lentas, sin embargo es cierto que en la hibernación profunda la amplitud del registro eléctrico de la actividad cerebral, así como del movimiento de los globos oculares, son tan bajos que es imposible reconocer los episodios de sueño paradójico (MOR), así como el sueño de ondas lentas; aunque durante la "entrada" a la hibernación o en el torpor ligero ( $22^{\circ}\text{C}$ ) la proporción de ondas lentas aumenta.

Existen también diferencias en la preferencia alimentaria así como en las relaciones de fase entre el aumento de peso, la hibernación y la reproducción. A pesar de que se conoce poco acerca de la preferencia alimentaria de los animales hibernantes, hay indicios de que es la grasa, más que los carbohidratos, el alimento selecciona-

do durante la fase de aumento de peso. Por otra parte el aumento de peso precede al torpor en la hibernación; es decir el pico de aumento de peso y el comienzo de inactividad total, ocurren en forma paralela. La relación entre la ingesta alimentaria y el aumento de peso es interesante. La fase de ingesta comienza a decrecer a la mitad de la fase de ascenso del aumento de peso, sugiriendo un decremento en el gasto de energía y un aumento en la eficiencia de la utilización del alimento.

En el SAD no parece existir esta relación pues el paciente continúa ingiriendo gran cantidad de carbohidratos a pesar de la inactividad.

Por otra parte existen relaciones interesantes entre el aparato reproduc-

tor y la hibernación. En diversos hibernantes, especialmente en los pequeños mamíferos, hay una involución en el tamaño de las gónadas y una disminución de los niveles circulantes de esteroides sexuales cuando comienza la fase de inactividad y aumento de peso. En el SAD parece existir un paralelismo entre la ingesta de carbohidratos, el peso y el decremento de la libido, sin embargo se requieren más estudios al respecto para hacer comparaciones válidas con los hibernantes.

La idea de una terapia luminosa para tratar el SAD deriva de la suposición de que las características del fotoperiodo son factores cruciales en la recurrencia estacional de los síntomas de este tipo de depresión. Entre los hibernantes, el hámster dorado y algu-



nas otras especies de hámster, dependen de los cambios en la longitud del día. En estos casos los cambios fisiológicos estacionales están determinados directamente por los cambios en la longitud del fotoperiodo; si los días no se acortan, los testículos no involucionan. En este caso el fotoperiodo conduce el ritmo actuando como un mecanismo de "reloj de arena", de tal modo que el ritmo no persiste sin esta entrada.

En otro tipo de hibernantes, el mecanismo utilizado para efectuar los cambios fisiológicos estacionales parece estar basado en relojes biológicos internos. Tanto las ardillas como las marmotas poseen un ciclo de hibernación estacional endógeno, que continúa oscilando a pesar de que la luz y la temperatura se conserven constantes. La periodicidad en esas condiciones es circanual, no anual. Después de pasar varios años en cautiverio el ciclo de hibernación se adelanta hasta la primavera o aun antes. Sin embargo en condiciones naturales estos ritmos circanales se sincronizan con el año solar. Tanto el fotoperiodo como la temperatura, son los sincronizadores (*zeitgebers*) de estos ritmos. La acción del fotoperiodo, en este caso, se limita a sincronizar, pero no determina el ritmo.

Debido a que existen diferentes especies de hibernantes que responden en forma distinta a las claves temporales externas, el tomar un modelo biológico de esta naturaleza para analizar el SAD, acorde a las características de cada especie.

Para concluir quisiera ejemplificar con alguna forma de fototerapia basada en el conocimiento de los cambios rítmicos en los animales. Tanto en los vertebrados nocturnos como en los diurnos, la melatonina producida por la glándula pineal es quiescente durante el día; es decir comienza con el crepúsculo y termina al amanecer. La exposición a la luz durante la noche



causa una supresión abrupta en la producción de esta hormona. Durante mucho tiempo se creía que la producción de melatonina humana no se vería cancelada debido a la luz. Sin embargo hace algunos años se demostró que la producción de melatonina en el hombre, sí se puede suprimir por la luz, con la condición que esta sea suficientemente intensa. Tal descubrimiento tiene dos implicaciones importantes; en primer lugar el hombre posee ritmos biológicos que dependen de la luz solar, luz que no debe ser confundida con la luz interior ordinaria, que no es suficientemente brillante para ser efectiva. En segundo lugar, la luz artificial brillante podría utilizarse experimentalmente, y quizá terapéuticamente, para manipular estos ritmos.

Lewy y Sach probaron estas dos implicaciones en un paciente que se deprimía regularmente en el otoño,

cuando los días comenzaban a acortarse. Estos investigadores establecieron la hipótesis de un ritmo estacional endógeno, que estaba regulado por un fotoperiodo. Al exponer a este paciente a un régimen de luz brillante, de 2 000 lx, entre las 6 y las 9 horas y las 16 y 19 horas, durante varios días, en los cuales se extendía la longitud del fotoperiodo al igual que en la primavera, el paciente salía de la depresión invernal. En este, como en otros ejemplos, el efecto antidepresor de la luz se debe a la corrección de ritmos circadianos y en este caso específico, a los ritmos de sueño, vigilia y melatonina que, por alguna causa han sufrido un retraso y la exposición a la luz brillante de la mañana y la tarde tenderá a adelantarlos, poniéndolos en la fase correcta.

Para los biólogos el problema no puede ser más fascinante; mecanismos de adaptación al medio, que sufren alteraciones por las modificaciones ecológicas de lo que el hombre llama "civilización", pero que, por medio del conocimiento científico las podemos recuperar. ●

### Bibliografía

- Kripke, D.F., D.J. Mullaney, T.J. Savides and J.C. Gillin, 1990, "Phototherapy for nonseasonal major depressive disorders", en *Seasonal Affective Disorders and Phototherapy*, N. Rosenthal and M. Blehar, eds. Guilford Press, New York.
- Lewy, A.J., and R.L. Sack, 1986, "Melatonin physiology and light therapy", *Clin. Neuropharmacol.*, 9: 196-198.
- Pévet, P., 1987, "Environmental control of the annual reproductive physiology in mammals", en *Comparative Physiology of environmental Adaptation*, Karger.
- Rosenthal, N., Sack, A.D., Skwerer, R.G., 1988, "Phototherapy for seasonal affective disorder", *Journal of biological rhythms*, 3: 101-120.

Ma. Luisa Fanjul: Departamento de Biología, Facultad de Ciencias, UNAM.