



Trastorno afectivo estacional: “Winter blues” y su relación con la glándula pineal

Jessica López Espinosa¹, Magdalena Del Rosario Pelayo Preciado¹, Jesús Fernando Guzmán Castellanos¹, Fernando René Pérez Romero¹

¹ Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Guadalajara, Jalisco, México

* Autor correspondiente: Fernando René Pérez Romero (frperezz@tec.mx)

Palabras clave: depresión, estacional, Winter blues, glándula pineal

Resumen

El Trastorno Afectivo Estacional (TAE), conocido como "Winter blues" o depresión estacional, se caracteriza por episodios depresivos durante los meses fríos, vinculado a bajos niveles de melatonina. Su prevalencia varía del 0.1% al 9.7%, siendo más común en mujeres y con factores de riesgo como historia familiar, latitudes altas y edad adulta temprana. A nivel biológico, los desequilibrios en el transportador estriatal de serotonina y la glándula pineal se asocian con síntomas melancólicos y somáticos, sugiriendo la melatonina como un potencial antidepressivo endógeno. La patogenia implica desequilibrios hormonales, alteraciones en la captación retiniana de luz, factores genéticos y disfunciones neurotransmisoras.

El diagnóstico del TAE es desafiante, con síntomas iniciales sutiles compartidos con el trastorno depresivo mayor. Se utiliza el Cuestionario de Evaluación del Patrón Estacional (SPAQ), análisis de vitamina D y la exclusión de otros trastornos, junto con criterios del DSM-V para aumentar la certeza. El tratamiento incluye cambios en el estilo de vida, terapia cognitivo-conductual y terapia de luz, todos respaldados por evidencia. El tratamiento con fármacos, como los Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS) también se considera efectivo. El bupropión se presenta como alternativa, especialmente a manera de preventivo. Aunque se investigan nuevas terapias y medicamentos, como la melatonina de liberación prolongada y la agomelatina, se requiere más investigación para determinar su eficacia y recomendación formal en el tratamiento del TAE.

Definición y epidemiología

Los trastornos afectivos estacionales (TAE), comúnmente conocidos como "Winter blues" o depresión estacional, son afecciones que se caracterizan por la presencia de episodios depresivos mayores recurrentes en una época específica del año, principalmente durante el otoño e invierno (Gatón Moreno et al., 2015). Estos trastornos se relacionan con bajos niveles nocturnos de melatonina, una hormona cuya producción varía según el ciclo circadiano de sueño-vigilia y la alternancia de luz y oscuridad. La melatonina se sintetiza y secreta en la glándula pineal, que desempeña un papel fundamental en la interacción neuro-inmuno-endocrina. En 1979 se estableció una conexión entre bajos niveles nocturnos de melatonina y trastornos depresivos, tanto unipolares como bipolares (Blazer et al., 1998; Carvajal, 2016).

La epidemiología del TAE no ha sido ampliamente documentada. Un estudio noruego de 2009, al analizar 20 estudios retrospectivos concluyó que se presenta entre un 0% a 9.7% de la población (Magnusson, 2000). Más recientemente, en Suiza en 2019 (Wirz-Justice et al., 2019), se encontró que este padecimiento tiene una prevalencia de 3.44% para episodios repetidos y 9.96% para un solo episodio. Además, este reportó que se presenta hasta 5 veces más en mujeres. Previamente, en 2002, un estudio canadiense había reportado que existe una

Cita: López Espinosa, et al. Trastorno afectivo estacional: “Winter blues” y su relación con la glándula pineal. *AEBMedicine*, 1(2), 25-36.

Recibido: 30/11/2023

Revisado: 2/12/2023

Aceptado: 27/12/2023

Publicado: 28/12/2023



Copyright: © 2023 por AEBMedicine. Aplican los términos y condiciones de la licencia “Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND)” (<https://creativecommons.org/licenses/>).

Nivel de evidencia: revisión narrativa de la literatura.

DOI: 10.59706/aebmedicine.v1i2.8557

correlación negativa significativa entre cambio estacional del ánimo y latitud geográfica global (Levitt & Boyle, 2002). Existen datos que además mencionan que la presentación de estos padecimientos varía según los grupos étnicos (Magnusson, 2000).

Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo encontrados incluyen la historia familiar, sexo femenino, vivir en latitudes más al norte y encontrarse en la adultez temprana (entre 18 y 30 años). Un metaanálisis del 2018 encontró que el gen ZBTB20 puede crear susceptibilidad a padecer trastorno afectivo estacional (Galima et al., 2020). Además, McMahon et al. encontraron que quienes padecen TAE experimentan un aumento del 5% en el transportador estriatal de serotonina (SERT), en contraste con los pacientes sanos del estudio, sobre todo en los meses de invierno comparados con los de verano. Este aumento en el transportador causa una disminución en la actividad de la serotonina, lo que lleva a un aumento en el riesgo de padecer síntomas melancólicos y somáticos del trastorno depresivo (McMahon et al., 2014).

Etiología y fisiopatología

La glándula pineal es un órgano neuroendocrino que forma parte del epítalamo en contacto directo con el tercer ventrículo, entre los colículos superiores. Se trata de una estructura altamente vascularizada y no está limitada por la barrera hematoencefálica lo que le permite contacto directo con la circulación sistémica. Es el único órgano endocrino fotosensible, lo que le permite regular la secreción de melatonina por medio de los fotorreceptores de los pinealocitos que reaccionan a los estímulos de luz que viajan a través de la retina hasta los núcleos del hipotálamo. Juntas, estas estructuras constituyen el principal estímulo para la secreción de melatonina y la regulación del ciclo circadiano. (Patel et al., 2020).

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es una hormona lipofílica capaz de entrar a todas las células y compartimentos del cuerpo, proceso que le permite interactuar con receptores en diversos tejidos. Además, ahora se sabe que existe secreción en órganos extrapineales como en el tracto gastrointestinal, piel, retina y médula ósea, sin embargo, la pinealectomía causa niveles indetectables de melatonina en suero, orina y líquido cefalorraquídeo. Esta es la característica que la convierte en una hormona pleiotrópica implicada en varios procesos fisiológicos tales como: regulación de la secreción de gonadotropinas, inicio y progresión de la pubertad, inducción del sueño, entre otros. Sin embargo, su principal y más estudiada función es la de inducir y regular el ciclo circadiano fungiendo como un traductor químico de la oscuridad. (Sapède & Cau, 2013)

Secreción de melatonina

La melatonina se produce a partir de la serotonina, siguiendo un estímulo fotoeléctrico que llega desde el núcleo supraquiasmático considerado el oscilador circadiano, que recibe la señal externa desde las células ganglionares de la retina que se despolarizan a la ausencia de luz y liberan su potencial a través del tracto retino-hipotalámico. Esto causa liberación de norepinefrina sobre los pinealocitos que activan los receptores betaadrenérgicos de su superficie, iniciando la síntesis y liberación de melatonina por medio de la enzima limitante AANT (arilalquilamina N-acetiltransferasa), misma que mantiene mayor actividad por la noche y por el contrario a la presencia de luz, el aporte adrenérgico aumenta suprimiendo la función de la enzima por medio de receptores alfa 2, condicionando la secreción de melatonina durante el día. Esto lleva al establecimiento de secreción normal de melatonina (Patel et al., 2020).

Síntesis de melatonina

La síntesis de melatonina (Figura 1) inicia con la hidroxilación del triptófano. Después, el 5-hidroxitriptófano es convertido en serotonina por una descarboxilasa. La serotonina se convierte en N-acetil serotonina por la enzima N-acetiltransferasa, considerado como el paso limitante. Finalmente, esta es convertida a melatonina por la hidroxindol-O-metiltransferasa. Posterior a su génesis, la sustancia se libera directamente a la circulación sistémica ya que la glándula no está limitada por la barrera hematoencefálica. En los tejidos ejerce su efecto por medio de 2 principales receptores, el MT1 y MT2, que se encuentran distribuidos en todo el

cuerpo, incluyendo el Sistema Nervioso Central (SNC), la retina, pars tuberalis, sistema arterial cerebral y periférico, riñones, páncreas, adrenales y gónadas, entre otros. Es la señalización por MT1 la que predomina en el sistema nervioso central y la más importante para el ciclo circadiano y desórdenes estacionales (Sapède & Cau, 2013).

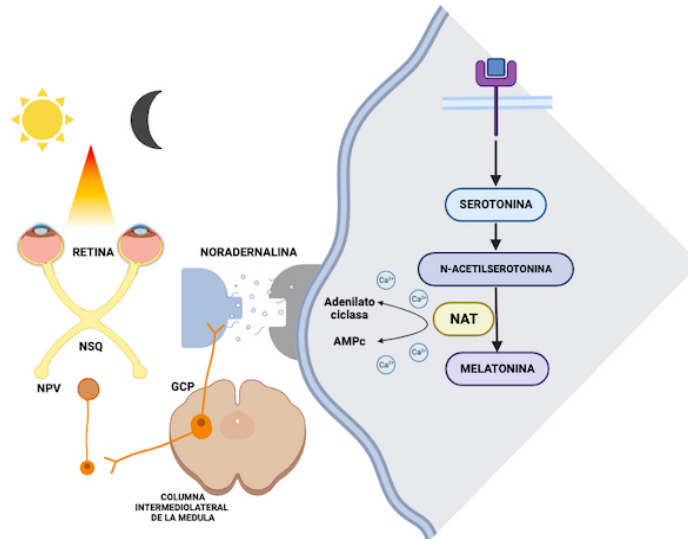


Figura 1. Proceso de síntesis de la melatonina en respuesta a la luz solar. Núcleo supraquiasmático (NSQ), Núcleo Paraventricular (NPV), Ganglio cervical posterior (GCP), Arilalquilamina N-acetiltransferasa (NAT). (Creado con BioRender.com).

El rol de la melatonina en la depresión y los cambios estacionales del estado de ánimo

Se sabe que además de su rol en el ciclo de sueño y vigilia, la melatonina brinda información sobre las variaciones estacionales, sobre todo en animales fotoperiódicos en respuesta a las variaciones anuales de la luz natural. Esto tiene impacto en varios sistemas reguladores, sobre todo en los ejes del hipotálamo debido a que interviene en la secreción de gonadotropina y prolactina en periodos de mayor oscuridad (como el otoño e invierno). Aunque este fenómeno se encuentra más estudiado en animales, se sabe que en humanos que no son fotoperiódicos los cambios de temporada se asocian a trastornos del estado de ánimo estacionales y no estacionales, en los que la melatonina tiene un rol importante (Sapède & Cau, 2013). Se ha estudiado que la mayoría de los desórdenes del estado de ánimo se acompañan de irregularidades en ciclo circadiano y la secreción de la melatonina, relacionado tanto con su secreción excesiva como ocurre en los trastornos estacionales, como en la disminuida, que, por sus efectos antioxidantes a nivel de la corteza prefrontal, amígdala, hipocampo y tálamo, disminuye daño neuronal y estimula la neuro plasticidad neuronal. Esta es la razón por la cual se estudia como un potencial antidepresivo endógeno (Kholghi et al., 2022).

Las funciones anteriormente descritas nos explican cómo una disfunción de la secreción de melatonina puede conducir al desarrollo de ciertos trastornos depresivos, encontrando las alteraciones del sueño como un criterio diagnóstico en patologías psiquiátricas como el trastorno depresivo mayor. Las personas con trastornos relacionados al sueño tienen mayor probabilidad de desarrollar depresión a largo plazo. Se estima que se puede predecir hasta el 50% de los casos de depresión mayor con los patrones de sueño de los individuos afectados, incluso es considerado dentro de los criterios diagnósticos de depresión mayor, que incluyen tristeza, apatía, sentimientos de culpa, falta de concentración, y cambios en apetito además de los trastornos de sueño (Fang et al., 2019). Asociado a esto tenemos el TAE, que se presenta como episodios depresivos invernales que remiten en primavera, comúnmente de presentación anual. A pesar de que se describió desde 1980, hasta la fecha no existe una clasificación dentro del manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V) y se considera como un especificador de trastorno depresivo mayor o trastorno bipolar (Meesters & Gordijn, 2016).

Procesos biológicos implicados en la patogenia del TAE

La patogenia del TAE es incierta en muchos sentidos. Las hipótesis contemporáneas se centran en el desequilibrio entre hormonas como la melatonina, serotonina, rodopsina, entre otras. Puede que también estén involucrados mecanismos no dependientes de ellas como la captación disminuida de luz por la retina o los factores genéticos. Todas estas rutas fisiopatológicas posibles hacen sinergia en la mayoría de los casos.

Westrin y Lam (2007) propusieron un modelo patogénico basado en dos componentes principales: el factor depresivo y el factor estacional. En cada uno de estos grandes grupos pueden intervenir rutas biológicas diferentes. Por una parte, la relación disminuida en el ciclo luz-oscuridad afecta la duración y calidad del sueño. Debido a que en invierno los días tienen un fotoperiodo más corto, es más probable que individuos susceptibles experimenten dicho desequilibrio (Lewy et al., 2006).

Un estudio concluyó que en los pacientes con TAE hay una secreción de melatonina más prolongada en invierno que en verano comparada con los sujetos normales, quienes tienen una relación casi perfectamente balanceada durante todo el año (Wehr et al., 2001). De esto se infiere que, a mayor exposición a la melatonina, más probabilidad de aparición de trastornos afectivos en una persona predispuesta.

Otra investigación reportó hallazgos importantes con relación a la captación de luz en la retina y su efecto en el tracto retino-hipotalámico. La capacidad de la retina para traducir los estímulos de luz en impulsos eléctricos normalmente es mayor en invierno debido a niveles de luz más tenues en la mayoría de los países. Estas señales son enviadas a los núcleos cerebrales responsables de la regulación del ciclo circadiano, neuroendocrina y conductual. Las alteraciones de la melanopsina (el fotopigmento retiniano) conllevan a un aumento en el riesgo del TAE debido a una hipofunción de las vías cerebrales citadas. Roeklein et al. (2013) plantearon la hipótesis de que la sensibilidad retiniana está disminuida en las personas con TAE respecto a los controles sanos y que la terapia con luz genera una mejor función de la melanopsina y, a su vez, revierte las alteraciones en el ciclo circadiano disminuyendo así los síntomas depresivos en los meses fríos (Roeklein et al., 2013).

En los últimos años se ha estudiado incesantemente el rol del transportador de serotonina y su regulación. Se ha estipulado que una actividad excesiva del transportador genera un aclaramiento acelerado de la serotonina en la hendidura sináptica, lo que conlleva a una disminución en su efecto neuronal. Willeit et al. (2008) observaron que en los pacientes con TAE existe una actividad incrementada de este comparado con el grupo control de sujetos sanos. Además, esta hiperfunción se normalizó después de varias sesiones de terapia con luz y se mantuvo estable durante el verano.

Hoy en día no existe un consenso en la fisiopatología del TAE. La divergencia científica acerca de la interacción de los neurotransmisores implicados hace poco convincente que la anomalía en un solo sistema de sustancias cerebrales genera la enfermedad (Westrin & Lam, 2007).

Manifestaciones clínicas

El TAE comparte la mayoría de sus síntomas y manifestaciones con los descritos para trastorno depresivo mayor en el DSM-V (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013). Sin embargo, este tiene ciertas características definitorias. Sus síntomas iniciales son sumamente sutiles, incluyendo cefaleas, dificultades para concentrarse, aumento en la irritabilidad; y, retraso en el desempeño académico de quienes son estudiantes, especialmente durante el invierno. Una vez establecido, los pacientes presentan anhedonia, ánimo decaído y otros síntomas depresivos. Es de suma importancia resaltar que estos pacientes son muy propensos a tener intentos suicidas, por lo que muchos requieren hospitalización durante estas temporadas (Munir & Abbas, 2023).

Diagnóstico

Establecer el diagnóstico del TAE es un reto. Dado al solapamiento de diversos trastornos psiquiátricos, la falta de herramientas específicas para el cribado y la diferenciación de los espectros del trastorno en cuestión, aunado a la calidad y cantidad limitada de información epidemiológica, hace muy sencillo confundirse en el abordaje. Aunque se reconozca como un síndrome, el TAE no existe como un diagnóstico específico. Los criterios utilizados tienen distintas amplitudes e incluso los que describen el DSM-V y la ICD-10 llevan a resultados divergentes (Kurlansik & Ibay, 2012).

Se recomienda que los profesionales de la salud realicen el cribado en todas aquellas personas que expresan sentimientos persistentes de tristeza, falta de energía y anhedonia, o cualquiera de los otros síntomas del Trastorno Depresivo Mayor, relacionado con un patrón cíclico-estacional, sobre todo si la evaluación concuerda con la estación de más alta incidencia (Kurlansik & Ibay, 2012; Rosenthal et al., 2015). Una de las herramientas más utilizadas para el cribado es el Cuestionario de Evaluación del Patrón Estacional (SPAQ, por sus siglas en inglés) diseñado por Rosenthal en 1984. Este es un cuestionario retrospectivo, auto aplicable y que considera una serie de preguntas en la búsqueda de un patrón estacional de los síntomas, mientras intenta determinar la existencia y severidad del trastorno (Magnusson, 1996). No se requiere entrenamiento especializado para su aplicación. Consta de 6 secciones que evalúan variaciones estacionales en el sueño, actividad social, estado de ánimo, peso, apetito y energía, cada una con varios ítems con valor numérico (Figura 2).

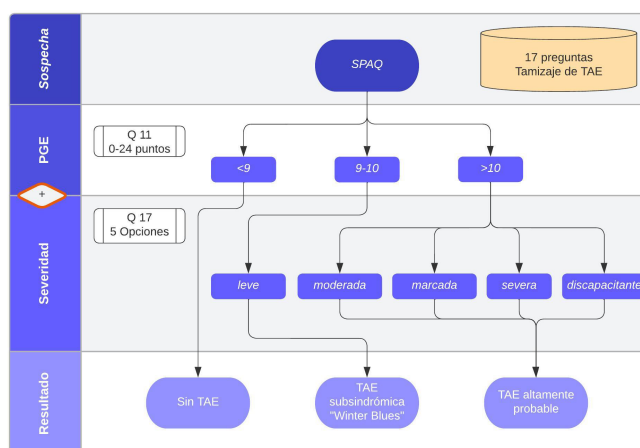


Figura 2. Algoritmo de tamizaje para sospecha de Trastorno Afectivo Estacional. SPAQ, Cuestionario de Evaluación del Patrón Estacional; TAE, Trastorno Afectivo Estacional; PGE, Puntaje Global de Estacionalidad; Q, Pregunta.

Una vez respondidas todas las secciones, el aplicador obtiene un Puntaje Global de Estacionalidad (PGE), de 0 a 24 puntos; así como la autopercepción de la severidad. La sumatoria de estos criterios indica la posibilidad de que el trastorno depresivo del usuario posea un patrón estacional (Fonte & Coutinho, 2021; Magnusson, 1996; Melrose, 2015).

Aunque el SPAQ es el instrumento más utilizado en estudios clínicos y epidemiológicos, su uso es controversial, ya que sobreestima la prevalencia del trastorno (Fonte & Coutinho, 2021). Este logra detectar a los pacientes con sospecha de TAE que en realidad lo padecen. Sin embargo, no diferencia a los afectados por la variante subsindrómica de quienes tienen un TAE franco (Fonte & Coutinho, 2021; Magnusson, 1996).

Actualmente, el diagnóstico se establece de acuerdo con las manifestaciones clínicas y la historia. Sin embargo, el puntaje del SPAQ, los niveles de vitamina D y el haber descartado otro trastorno psiquiátrico aumentan la certeza diagnóstica (Thompson et al., 1988).

Después de analizar la historia del paciente, realizar la exploración física y aplicar el cribado, se deben cumplir todos los criterios del DSM-V del Trastorno Depresivo con Patrón Estacional, expuestos en el Cuadro 1 (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013). La

característica esencial es el inicio y remisión de los episodios en estaciones particulares (Melrose, 2015).

Cuadro 1. Criterios diagnósticos del Trastorno Afectivo Estacional en el DSM-V.

- Existe una relación temporal regular clara entre el inicio de los síntomas de episodios depresivos mayores en contexto de un Trastorno Depresivo Mayor y una estación particular del año (ej. en verano o invierno).*
- Los síntomas remiten completamente en una estación particular del año (ej. los síntomas depresivos desaparecen en la primavera).
- En los últimos 2 años han ocurrido al menos 2 episodios depresivos que demuestran una asociación estacional y no han ocurrido otros episodios depresivos no estacionales durante el mismo periodo.
- La frecuencia de los episodios depresivos mayores estacionales superan notablemente a los episodios depresivos mayores no estacionales que pudieran ocurrir en la vida del paciente.

*No incluye los casos donde hay un estímulo estresante psicosocial obvio en esa estación del año (ej. ser despedido del trabajo cada invierno).

Para una descripción más fina del TAE se debe especificar la calidad de la remisión y severidad del cuadro de la siguiente manera (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013):

- Remisión: según la persistencia o aparición de signos y síntomas.
 - Remisión parcial: los síntomas del episodio previo están presentes, pero no se cumplen los criterios enlistados anteriormente o hay un periodo menor a 2 meses sin síntomas.
 - Remisión completa: durante los últimos 2 meses no hay síntomas o signos del episodio depresivo.
- Severidad: según el número de síntomas, su severidad y el grado de alteración funcional.
 - Leve: pocos (o ningún) síntomas de intensidad, manejables y con poca alteración funcional social u ocupacional.
 - Moderada: el número de síntomas, su intensidad y la alteración funcional se encuentran entre los que se especifican en las formas leve y severa.
 - Severa: el número de síntomas es mayor respecto a los que se requieren para el diagnóstico y su discapacidad funcional social y/o ocupacional no se puede controlar.

Debido a que el TAE se puede solapar con otros trastornos, la confirmación de un diagnóstico psiquiátrico diferente no lo excluye. Se debe prestar atención al Trastorno Depresivo Mayor con síntomas atípicos, al Trastorno Bipolar (sobre todo tipo II), a la distimia, al Trastorno Disfórico Premenstrual (TDPM) y a los desórdenes ciclotímicos, ya que pueden confundir o camuflar la confirmación diagnóstica y la decisión terapéutica (Magnusson, 1996; Thompson' et al., 1988). Para esto, se recomienda utilizar al menos el cuestionario PHQ-9 y la Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D), que correlacionan bien con el PGE y logran diferenciar entre trastornos, además de interrogar dirigidamente otras condiciones psicosociales (Magnusson, 1996).

Tratamiento y prevención

Hábitos y estilo de vida saludables

Por definición, este síndrome estacional remite por sí solo al cambio de temporada, sin embargo, los síntomas pueden llegar a ser tan desgastantes para los individuos que es necesaria la intervención terapéutica. Los cambios en estilo de vida forman parte del abordaje inicial de estos pacientes. Un estudio alemán en el que se entrevistó a 100 personas en tratamiento a largo plazo encontró que 80 de ellos recomienda iniciar con cambios de estilo de vida y abordaje psicológico como intervenciones preventivas, seguido de antidepresivos y terapia de luz (Nussbaumer-Streit et al., 2018). Estos cambios consisten en mejorar la higiene del sueño (estableciendo horarios fijos de sueño), disminuir la exposición a la luz azul sobre todo las 2 horas antes de dormir, evitar el consumo de cafeína y alcohol, y el uso de la luz natural sobre las alarmas para despertar. Además de esto la actividad física regular, una dieta adecuada y el

aumento a la exposición de la luz solar, ayuda a sobrellevar y prevenir los síntomas del TAE (Leahy, 2017).

Terapia conductivo conductual

El principal reto de esta patología en términos de salud pública es su alta recurrencia, tanto así que la remisión ocurre en 1 de cada 5 pacientes en un tiempo promedio de 12 años. Por ello, la prevención a largo plazo es de los principales objetivos, sobre todo a través de la terapia psicológica (Nussbaumer-Streit et al., 2018). Un estudio que compara la terapia cognitiva conductual con terapia de luz encontró una tasa de recurrencia del 27% con terapia psicológica en comparación con un 46% con terapia de luz (Nussbaumer-Streit et al., 2018). Otro estudio similar en el que además se evaluó la tasa de remisiones reportó una mayor remisión con terapia psicológica (68.3% en el grupo sometido a terapia de luz contra 44.5% en el grupo con terapia psicológica) a 2 inviernos del inicio del estudio (Rohan et al., 2016). Esta terapia está dirigida a aliviar una vulnerabilidad psicológica tratando de reprogramar ciertos patrones y pensamientos mal adaptativos, por medio de la evitación de estos con terapia conductual y cognitiva individualizada (Rohan et al., 2016).

Terapia con luz

Actualmente la terapia con luz, así como la simulación del amanecer y la terapia cognitivo conductual, son los únicos tratamientos con evidencia nivel A para el tratamiento del TAE. Exponer a los pacientes a una fuerte luz blanca, aumentando su fotoperiodo (exposición diurna a la luz), mejora sus síntomas. También conocida como luminoterapia, consiste en la exposición a una bombilla fluorescente de alta iluminación, con intensidad entre 2,500 a 10,000 lux. Otros colores de luz, como rojo, azul y verde también pueden tener efectos terapéuticos. La luz se administra entre 30 a 60 minutos al día al despertar. Aunque se considera poco riesgosa, en ocasiones es necesaria la evaluación oftalmológica previa, y siempre es requerida una indicación médica, así como la administración con productos aprobados para su uso. En una revisión de 2023, los autores se refieren a la “terapia de luz brillante” como una opción altamente atractiva; esta estimula las células ganglionares fotosensibles de la retina, lo cual induce una cascada de eventos que alteran los ejes melatoninérgico, neurotrófico, GABAérgico, glutamatérgico, noradrenérgico, serotoninérgico e hipotálamo-hipófisis-adrenérgico, lo cual tiene efectos más allá del ritmo circadiano. Esta terapia puede ser usada como monoterapia o en combinación, y su bajo costo y facilidad de uso la hacen una excelente opción terapéutica (Rajacic et al., 2023; Galima et al., 2020).

Por otro lado, un “simulador del amanecer” es una luz controlada por tiempo que se utiliza para ayudar a restablecer el reloj interno del cuerpo. En este caso, se hace uso de una luz mucho más débil (250 lux) que se aplica gradualmente al final del ciclo de sueño y al despertar.

Aún no se conoce exactamente cómo o por qué funciona la terapia con luz. Se ha hipotetizado que puede funcionar corrigiendo el retraso de fase del ritmo circadiano invernal o aumentando la serotonina sináptica en el mesencéfalo, un blanco de las vías retinofugales (activadas por la luz); lo cual convierte a la vista en un blanco indispensable para el tratamiento. Varias moléculas absorbentes de luz, como la melanopsina y opsina, la hemoglobina, la biliverdina y la bilirrubina, y moléculas gaseosas como el CO y el NO, pueden tener un papel en el mecanismo de acción de esta terapia (Chopra et al., 2023).

Terapia farmacológica

La terapia farmacológica tiene su base en el entendimiento fisiopatológico del trastorno en cuestión. Si la persona no respondió adecuadamente a la terapia con luz, cuenta con contraindicaciones a la misma o presentó algún efecto adverso que indica su retiro, debe utilizar psicofármacos. Las indicaciones para la farmacoterapia con antidepresivos se explicitan en el Cuadro 2 (Winkler et al., 2006).

Cuadro 2. Indicaciones para la farmacoterapia con antidepresivos en el Trastorno Afectivo Estacional.

- Preferencia del paciente
- Falta de apego a terapia con luz
- Efectos adversos de la terapia con luz no tolerados por el paciente
- Trastorno bipolar (tratamiento del episodio maniaco agudo o hipomaniaco)
- Subtipos severos de depresión (ej. depresión con síntomas psicóticos)
- Alto riesgo suicida
- Historia de depresión recurrente en intensidad moderada-severa
- Síntomas de melancolía
- Incapacidad funcional marcada del paciente

De todas las opciones disponibles, múltiples investigaciones concluyen que los antidepresivos de segunda generación, en especial los ISRS son los que más se comparan (e incluso algunos superan) al máximo efecto beneficioso de la terapia con luz. El estudio CanSAD investigó particularmente si la fluoxetina a dosis de 20 mg al día supera el efecto de la terapia con luz (Lam et al., 2006). Este grupo de investigadores realizó un diseño doble ciego, aleatorizado y controlado en cuatro centros de Canadá durante 3 inviernos consecutivos donde al primer grupo lo expusieron a terapia con luz a 10,000 lux contra otro grupo placebo y al segundo se le comparó entre la terapia con luz a 100 lux y la terapia con fluoxetina 20 mg al día. De esto se concluyó que no existe una diferencia significativa entre la terapia con luz y la fluoxetina en las tasas de respuesta clínica (67% para cada grupo) o remisión (50% y 54%, respectivamente).

Los estudios clínicos clave que demostraron la eficacia de este grupo de medicamentos incluyen el realizado por Lam et. al. quienes, a través de un reclutamiento multicéntrico de 68 pacientes con TAE, demostraron que una dosis fija de 20 mg de fluoxetina mejoró significativamente el cuadro respecto al grupo placebo (Lam et al., 1995). Por otro lado, Moscovitch et. al. estudiaron a un grupo de 187 pacientes con TAE a lo largo de 8 semanas a través de un estudio doble ciego y multicéntrico (Moscovitch et al., 2004). El grupo que recibió sertralina (50 a 200 mg al día) obtuvo un mejor desenlace en los objetivos de estudio definidos. Otro ejemplo relacionado es el proyecto elaborado por Martiny et. al., quienes demostraron que el citalopram es superior a placebo en todas las variables definidas en el mismo, incluso con una mejoría significativa medida por la escala de Hamilton (Martiny et al., 2004).

También se ha investigado la profilaxis y prevención farmacológica del TAE. Modell y su equipo se basaron en otros protocolos que tenían el objetivo de analizar el comportamiento de la enfermedad administrando bupropión (300 mg al día en liberación prolongada) desde el inicio del otoño hasta primavera en comparación con el grupo placebo sano (Modell et al., 2005). Los individuos que recibieron el fármaco tuvieron una incidencia menor estadísticamente significativa respecto al grupo placebo (15.7% y 28%, respectivamente) con un RR=0.56.

Con base en lo anterior se sugiere el uso de los ISRS como el grupo de medicamentos de elección para TAE que no responde a la terapia no farmacológica. El agente de elección será determinado por el médico a cargo del caso de acuerdo con las características individuales del paciente considerando especialmente las comorbilidades, los efectos adversos, las toxicidades y la disponibilidad en su medio. Se recomienda la administración de bupropión en las primeras semanas de otoño para disminuir la severidad y recurrencia del trastorno (Modell et al., 2005).

Hoy en día se siguen investigando incesantemente múltiples dianas terapéuticas como la melatonina de liberación prolongada y la agomelatina (que actúa como agonista de los sitios de unión de melatonina 1 y 2 y como antagonista del receptor 5-HT_{2C}) que demostró funcionar para el trastorno depresivo mayor. Sin embargo, los estudios no han sido concluyentes y se requiere más investigación para su recomendación formal en el TAE (Kennedy & Emsley, 2006).

Perspectiva a futuro

Aunque existen tratamientos y manejos efectivos para el TAE, esta condición sigue creando una gran carga para quienes la padecen, sus familias y sus comunidades. Actualmente, existen muchos ensayos clínicos intentando mejorar el panorama de estos pacientes. Un estudio en la universidad de Oulu administra terapia de luz brillante transcraneal a través de los canales auditivos para mejorar los síntomas del TAE (NCT01784705). Otro estudio, liderado por la Universidad de Vermont, está arduamente trabajando en estudiar la eficacia de utilizar terapia cognitivo-conductual o terapia de luz para el tratamiento de TAE, con el objetivo de dilucidar el mejor abordaje terapéutico (Chopra et al., 2023).

Referencias

- Asociación Americana de Psiquiatría. (2013). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (5ª ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Blazer, D., Kessler, R., & Swartz, M. (1998). Epidemiology of recurrent major and minor depression with a seasonal pattern: The National Comorbidity Survey. *The British Journal of Psychiatry*, 172(2), 164-167. doi:10.1192/bjp.172.2.164
- Carvajal, Rubén. (2016). *El rol de la melatonina en los trastornos depresivos*.
- Chopra, H., Khan, M. S., Cavalu, S., Rauta, P. R., Dhama, K., & Emran, T. B. (2023). Light therapy for seasonal affective disorder: correspondence. *Annals of Medicine & Surgery*, 85(2), 326-327. <https://doi.org/10.1097/ms9.000000000000166>
- Fang, H., Tu, S., Sheng, J., & Shao, A. (2019). Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. En *Journal of Cellular and Molecular Medicine* (Vol. 23, Número 4, pp. 2324-2332). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14170>
- Fonte, A., & Coutinho, B. (2021). Seasonal sensitivity and psychiatric morbidity: study about seasonal affective disorder. *BMC Psychiatry*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03313-z>
- Galima, S. V, Sill, F., Stephen Vogel, O. R., Hood, F., Adam Kowalski, T. W., & Stewart, F. (2020). Seasonal Affective Disorder: Common Questions and Answers. En *American Family Physician* www.aafp.org/afp (Vol. 102, Número 11). www.aafp.org/afp.
- Gatón Moreno, M. A., González Torres, M. Á., & Gaviria, M. (2015). Trastornos afectivos estacionales, “winter blues”. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 35(126), 367-380. <https://doi.org/10.4321/s0211-57352015000200010>
- Kennedy, S. H., & Emsley, R. (2006). Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 16(2), 93-100. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.09.002>
- Kholghi, G., Eskandari, M., Shokouhi Qare Saadlou, M. S., Zarrindast, M. R., & Vaseghi, S. (2022). Night shift hormone: How does melatonin affect depression? En *Physiology and Behavior* (Vol. 252). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.113835>
- Kurlansik, S. L., & Ibay, A. D. (2012). *Seasonal Affective Disorder* (Vol. 86, Número 11). www.aafp.org/afpAmericanFamilyPhysician
- Lam, R. W., Anthony, F. R. C. P. C., Levitt, J., Robert, F. R. C. P. C., Levitan, D., Murray, F. R. C. P. C., Enns, W., Morehouse, F. R. C. P. C. R., Erin, F. R. C. P. C., Michalak, E. E. M., & Tam, F. C. M. R. C. P. C. (2006). The Can-SAD Study: A Randomized Controlled Trial of the Effectiveness of Light Therapy and Fluoxetine in Patients With Winter Seasonal Affective Disorder. En *Am J Psychiatry* (Vol. 163, Número 5).
- Lam, R. W., Gorman, C. P., Michalon, M., Levitt, A. J., Corral, M. R., Watson, G. D., Morehouse, R. L., Tam, W., & Joffe, R. T. (1995). Multicenter, Placebo-Controlled Study of Fluoxetine in Seasonal Affective Disorder. En *An: J Psychiatry 1* (Vol. 52).
- Leahy, L. G. (2017). Exploring psychotherapeutic issues and agents in clinical practice Overcoming Seasonal Affective Disorder. En *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services* (Vol. 55, Número 11).
- Lewy, A. J., Lefler, B. J., Emens, J. S., & Bauer, V. K. (2006). *The circadian basis of winter depression*. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0602425103
- Magnusson, A. (2000). An overview of epidemiological studies on seasonal affective disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101(3), 176-184. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2000.101003176.x>
- Magnusson, A. (1996). Validation of the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire. En *ELSEVIER Journal of Affective Disorders* (Vol. 40).
- Martiny K, Lunde M, Simonsen C, Clemmensen L, Poulsen DL, Solstad K, Bech P. Relapse prevention by citalopram in SAD patients responding to 1 week of light therapy. A placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109: 230-234.

- McMahon, B., Andersen, S. B., Madsen, M. K., Hjordt, L. V., Hageman, I., Dam, H., Svarer, C., Da Cunha-Bang, S., Barré, W., Madsen, J., Hasholt, L., Frokjaer, V., & Knudsen, G. M. (2014). P.i.037 Patients with seasonal affective disorder show seasonal fluctuations in their cerebral serotonin transporter binding. *European Neuropsychopharmacology*, 24, S319. [https://doi.org/10.1016/s0924-977x\(14\)70506-1](https://doi.org/10.1016/s0924-977x(14)70506-1)
- Meesters, Y., & Gordijn, M. C. M. (2016). Seasonal affective disorder, winter type: Current insights and treatment options. En *Psychology Research and Behavior Management* (Vol. 9, pp. 317–327). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S114906>
- Melrose, S. (2015a). Seasonal Affective Disorder: An Overview of Assessment and Treatment Approaches. En *Depression Research and Treatment* (Vol. 2015). Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2015/178564>
- Melrose, S. (2015b). Seasonal Affective Disorder: An Overview of Assessment and Treatment Approaches. En *Depression Research and Treatment* (Vol. 2015). Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2015/178564>
- Modell, J. G., Rosenthal, N. E., Harriett, A. E., Krishen, A., Asgharian, A., Foster, V. J., Metz, A., Rockett, C. B., & Wightman, D. S. (2005). Seasonal affective disorder and its prevention by anticipatory treatment with bupropion XL. *Biological Psychiatry*, 58(8), 658–667. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.07.021>
- Moscovitch, A., Blashko, C. A., Eagles, J. M., Darcourt, G., Thompson, C., Kasper, S., & Lane, R. M. (2004). A placebo-controlled study of sertraline in the treatment of outpatients with seasonal affective disorder. *Psychopharmacology*, 171(4), 390–397. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1594-8>
- Munir, S., & Abbas, M. (2023). Seasonal Depressive Disorder. En *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Nussbaumer-Streit, B., Pjrek, E., Kien, C., Gartlehner, G., Bartova, L., Friedrich, M. E., Kasper, S., & Winkler, D. (2018). Implementing prevention of seasonal affective disorder from patients' and physicians' perspectives - A qualitative study. *BMC Psychiatry*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1951-0>
- Patel, S., Rahmani, B., Gandhi, J., Seyam, O., Joshi, G., Reid, I., Smith, N. L., Waltzer, W. C., & Khan, S. A. (2020). Revisiting the pineal gland: a review of calcification, masses, precocious puberty, and melatonin functions. En *International Journal of Neuroscience* (Vol. 130, Número 5, pp. 464–475). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/00207454.2019.1692838>
- Rajacic, B. K., Šagud, M., Pivac, N., & Begić, D. (2023). Illuminating the Way: The role of bright light therapy in the treatment of depression. En *Expert Review of Neurotherapeutics*, 1-15. <https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2273396>
- Roecklein, K. A., Wong, P. M., Miller, M. A., Donofry, S. D., Kamarck, M. L., & Brainard, G. C. (2013). Melanopsin, photosensitive ganglion cells, and seasonal affective disorder. En *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 37, Número 3, pp. 229–239). <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.12.009>
- Rohan, K. J., Meyerhoff, J., Ho, S. Y., Evans, M., Postolache, T. T., & Vacek, P. M. (2016). Outcomes one and two winters following cognitive-behavioral therapy or light therapy for seasonal affective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 173(3), 244–251. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15060773>
- Rosenthal, N. E., Sack, D. A., Christian Gillin, J., Lewy, A. J., Goodwin, F. K., Davenport, Y., Mueller, P. S., Newsome, D. A., Wehr, T. A., & and, W. (2015). *From the Clinical Psychobiology Branch, National Institutes of Health*. <http://archpsyc.jamanetwork.com/>
- Sapède, D., & Cau, E. (2013). The Pineal Gland from Development to Function. En *Current Topics in Developmental Biology* (Vol. 106, pp. 171–215). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416021-7.00005-5>
- Thompson, C., Stinson, D., Fernandez, M., Fine, J., & Isaacs, G. (1988). A comparison of normal, bipolar and seasonal affective disorder subjects using the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire. En *Journal of Affective Disorders* (Vol. 14).
- Levitt AJ, Boyle MH. The Impact of Latitude on the Prevalence of Seasonal Depression. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2002;47(4):361-367. doi:10.1177/070674370204700407

- Wehr, T. A., Duncan, W. C., Sher, L., Aeschbach, D., Schwartz, P. J., Turner, E. H., Postolache, T. T., & Rosenthal, N. E. (s/f). *A Circadian Signal of Change of Season in Patients With Seasonal Affective Disorder*.
- Westrin, Å., & Lam, R. W. (2007). Seasonal affective disorder: A clinical update. En *Annals of Clinical Psychiatry* (Vol. 19, Número 4, pp. 239–246). <https://doi.org/10.1080/10401230701653476>
- Willeit, M., Sitte, H. H., Thierry, N., Michalek, K., Praschak-Rieder, N., Zill, P., Winkler, D., Brannath, W., Fischer, M. B., Bondy, B., Kasper, S., & Singer, E. A. (2008). Enhanced serotonin transporter function during depression in seasonal affective disorder. *Neuropsychopharmacology*, 33(7), 1503–1513. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301560>
- Winkler, D., Pjrek, E., Iwaki, R., & Kasper, S. (2006). Treatment of seasonal affective disorder. En *Expert Review of Neurotherapeutics* (Vol. 6, Número 7, pp. 1039–1048). <https://doi.org/10.1586/14737175.6.7.1039>
- Wirz-Justice, A., Ajdacic, V., Rössler, W., Steinhausen, H. C., & Angst, J. (2019). Prevalence of seasonal depression in a prospective cohort study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 269(7), 833–839. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0921-3>