

Tiroides y depresión. Enfoque terapéutico actual y bases moleculares

Claudio Liberman G.⁽¹⁾, Luis Risco N.⁽²⁾, Teresa Massardo V.⁽³⁾, Verónica Araya Q.⁽¹⁾, Jenny Fiedler T.⁽⁴⁾,
Rodrigo Jaimovich F.⁽³⁾, Tamara Galleguillos U.⁽²⁾

⁽¹⁾Sección Endocrinología, HCUCCh.

⁽²⁾Clínica Psiquiátrica Universitaria, HCUCCh.

⁽³⁾Sección Medicina Nuclear, HCUCCh.

⁽⁴⁾Facultad Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

SUMMARY Depression is a serious and high-priority public health problem. In Chilean population, prevalence ranges from 5 to 27,3%. Therapy is based mainly in the use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). Combination of thyroid hormone, sodium liothyronine, associated to traditional antidepressants to improve or accelerate therapeutic response is currently accepted. The use of this combination is based on hypothalamus-hypophysis-thyroid axis (HHT) alterations and on the peripheral conversion to active hormone, the triiodothyronine (T3), by type 2 and 3 deiodinases (D2 and D3). Subtle changes in enzyme activity could have a strong impact in T3 brain availability. In major depression as high as a 25% of altered responses of HHT axis to the TRH stimulus may be observed. Certain polymorphisms of the D2 gene could be associated to enzyme activity changes. Isotopic studies are able to assess brain flow in diverse conditions, like global or specific regional perfusion variations in patients with mild hypothyroidism, pre and post T4 or SSRIs therapy in depressive patients.

Recibido 29/05/2007 | Aceptado 05/11/2007

INTRODUCCIÓN

La depresión es una enfermedad de alta prevalencia en nuestro país y ha sido recientemente considerada como un problema prioritario de salud pública⁽¹⁾. Sus consecuencias son importantes y trascienden el ámbito personal del paciente, afectando a todo el entorno familiar y social. Estudios epidemio-

lógicos plantean que la depresión es la segunda causa de discapacidad en mujeres y la tercera en varones, que afectaría al 9% de la población mayor de 15 años, y que 29,5% de las consultas de atención primaria serían por depresión^(2,3). Asimismo, la tasa anual de suicidio en Chile, de la cual la depresión es responsable de alrededor de 80 a 90%, es de 6 por cien mil habitantes. Actualmente, los ISRS (inhibidores selectivos

de la recaptación de serotonina) son los fármacos más usados debido a su buena tolerancia y seguridad⁽⁴⁾. Se estima que alrededor de un 50% de los pacientes no responden o son resistentes a esta terapia y cerca de un 60 a 70% no lograría la remisión en las primeras 6 semanas, por lo que se han buscado nuevas alternativas y combinaciones farmacológicas⁽⁵⁾.

ENDOCRINOLOGÍA Y DEPRESIÓN

Desde el punto de vista endocrinológico, en depresión mayor ocurren una serie de cambios en los ejes hipotálamo-hipofisarios, los que se pueden traducir en respuestas alteradas en los estudios funcionales, lo que podría tener implicancias en la respuesta terapéutica. Con respecto al eje HHT, aproximadamente un 25% de los sujetos depresivos presentan una respuesta reducida de hormona tiroestimulante (TSH) a la estimulación con hormona liberadora de TSH (TRH), aunque todos tienen niveles plasmáticos normales de TSH, tiroxina (T4) y T3⁽⁶⁻⁸⁾. Se ha sugerido que en algunos sujetos depresivos existiría una estimulación de neuronas hipotalámicas secretoras de TRH debido al incremento del cortisol circulante producto de una mayor activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Esta hipersecreción de TRH podría inducir cambios adaptativos de los receptores hipofisarios de TRH, resultando en una respuesta disminuida frente al TRH exógeno, aún en condiciones de eutiroidismo clínico⁽⁹⁾.

La producción de las hormonas tiroideas es regulada por el eje HHT, mientras que su actividad biológica, es decir, la disponibilidad de hormona tiroidea biológicamente activa (T3), es regulada principalmente por tres selenodeyodinasas diferentes (D1-D3) que convierten la T4 en T3. La distribución tisular y la actividad de estas enzimas son altamente específicas y poseen además diferentes acciones fisiológicas. En el SNC, las isoformas más importantes son D2 y D3 (Figura 1) La isoforma D2 está además presente en la hipófisis, tiroides, tejido adiposo pardo y músculo esquelético. Su principal función es catalizar la

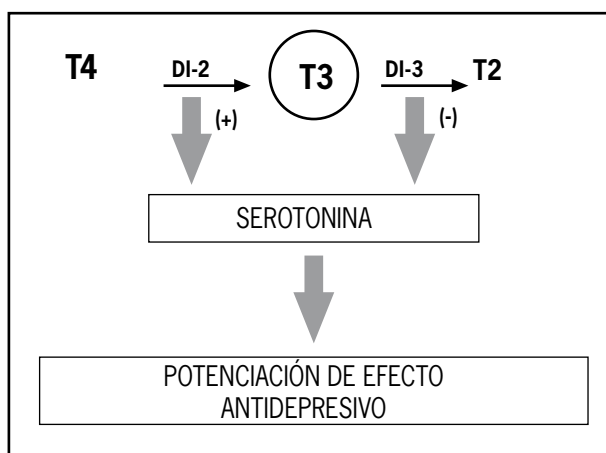


Figura 1. Hormonas tiroideas y efecto antidepresivo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

deyodación de T4 permitiendo la generación de T3 en neuronas y células gliales; la segunda, inactiva ambas hormonas reduciendo su disponibilidad. De acuerdo a estos antecedentes, las deyodinasas regularían localmente la bioactividad de T4 en los tejidos que las expresan. La distribución de D2 en el SNC es heterogénea, encontrándose una mayor actividad en el núcleo arcuato y en la eminencia media⁽¹⁰⁾. Recientemente se ha demostrado una alta expresión de mRNA D2 en la corteza cerebral, hipocampo, amígdala, sistema límbico y cerebelo⁽¹¹⁾. En esos sitios abundan receptores tiroideos localizados en el núcleo de neuronas y células de la glía. Mediante técnicas de “hibridización *in situ*” se ha demostrado su expresión especialmente en astrocitos y tanicitos. Estas últimas son células ependimarias que tapizan el suelo y las paredes del tercer ventrículo, entran en contacto con el líquido céfalo-raquídeo y extienden sus prolongaciones hacia capilares y axones terminales del hipotálamo y de la eminencia media. Esto da origen a una verdadera red interconectada entre los tanicitos que generan T3 y las células del núcleo paraventricular donde se sintetiza TRH.

Polimorfismos de la D2

Recientemente, se han identificado dos polimorfismos de nucleótido único en el gen de la D2: DII-Thr92Ala y DII-ORFa-Gly3Asp. Cambios sutiles

en la actividad de la enzima ligados a estos polimorfismos, podrían tener un fuerte impacto en la disponibilidad de T3 en el cerebro. En población de donantes de bancos de sangre caucásicos, la frecuencia alélica para el DIIThr92Ala fue: Thr 61.2% y Ala 38.8%. Para D2-ORFa-Asp3 se encontró una frecuencia de 33.9%^(12,13).

Regulación hormonal del SNC

T3 es especialmente importante en las fases iniciales de formación y desarrollo del SNC. Actúa sobre genes que poseen zonas regulatorias TRE (*Thyroid Receptor Elements*) encargadas de transducir la expresión de mielina, neurotrofinas, receptores, factores de transcripción, factores reguladores de *spllicing* y proteínas de señales intracelulares. Los TRE son abundantes en la amígdala e hipocampo, y alcanzan una menor densidad en el tronco cerebral y cerebelo. Éstos están localizados en los oligodendrocitos que producen mielina y en neuronas que expresan receptores para hormona tiroidea⁽¹⁴⁾.

Esto es relevante considerando que la depresión es en parte secundaria al déficit de catecolaminas, en particular de norepinefrina⁽¹⁵⁾. Otro mecanismo que se postula es a través de la modulación de serotonina (5 HT) y sus receptores a nivel cerebral. Se ha propuesto que las hormonas tiroideas pueden modificar los niveles de autoreceptores 5HT_{1A} presentes a nivel del raphe y que inhiben la frecuencia de descarga de estas neuronas, reduciendo la liberación de 5HT. La administración de T3 a animales con hipotiroidismo inducido o incluso eutiroideos, causa un aumento en los niveles de 5HT cortical y una desensibilización de los receptores 5HT_{1A} a nivel del raphe. La disminución de estos receptores produce un aumento en la liberación de 5HT a nivel de la corteza e hipocampo⁽¹⁶⁾. En humanos se ha demostrado una correlación positiva entre los niveles de serotonina y de T3 circulante. De manera que en casos de hipotiroidismo, la serotonina cerebral disminuye y en hipertiroidismo aumenta⁽¹⁷⁾. Estos resultados indican que la T3

puede reducir el efecto inhibitorio de los receptores 5HT_{1A}, aumentando la liberación cortical de 5-HT y por tanto, sinergizar la respuesta a los antidepresivos⁽¹⁸⁾. Por lo expuesto anteriormente, se podría sugerir que en depresión ocurre una inhibición de D2, disminución de los niveles de T3 y reducción en los niveles de 5HT cerebral. La administración a ratas de desipramina y fluoxetina induce un aumento en la actividad de D2; y la fluoxetina disminuye la actividad de D3⁽¹⁹⁾. De acuerdo a esto, debería ocurrir un aumento de T3 y 5HT cerebral, regularizando la neurotransmisión durante la depresión.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Según la Asociación de Psiquiatría Americana⁽²⁰⁾, el tratamiento de la depresión mayor considera tres fases: aguda, continuación y mantención. La estrategia a seguir dependerá de factores como grado de severidad, número de episodios previos, presencia de complicaciones, comorbilidad, etc. Hoy en día se acepta para el tratamiento inicial de un primer episodio, sin complicaciones y de severidad menor, la utilización exclusiva de psicofármacos. No obstante, la presencia de una severidad intermedia o mayor hace recomendable la adición de otras estrategias psicoterapéuticas.

Desde hace bastante tiempo, se ha utilizado hormona tiroidea en pacientes depresivos sin enfermedad tiroidea, ya sea como acelerador a la respuesta a psicofármacos (reduciendo el período de latencia a la terapia) o como potenciador (intensificando la acción terapéutica) en pacientes que no han respondido o lo han hecho en forma parcial a la terapia antidepresiva. Los pacientes tratados con T4 en general, siguen presentando síntomas psíquicos a pesar de estar eutiroideos. De acuerdo a Carr et al. se requeriría una dosis mayor de T4 que T3 para lograr una sensación de mejoría en los síntomas psíquicos asociada a normalización de los niveles sanguíneos de TSH⁽²¹⁾. T4 se ha utilizado en dosis suprafisiológicas (250-600 ug/día), agregándola al tratamiento con antidepresivos en pacientes con

enfermedad monopolar y bipolar refractaria⁽¹⁸⁾ sin aparición de efectos adversos. Esto se explicaría por una resistencia parcial a la acción de hormonas tiroideas que presentarían estos pacientes. Observaciones en ratas genéticamente depresivas, también han demostrado mejoría de la conducta depresiva con el uso de dosis altas de hormona tiroidea, lo que sería explicado por una disminución de la sensibilidad a la acción de éstas⁽²²⁾. Una hipótesis probable es que algunos antidepresivos como fluoxetina, desipramina, litio y carbamazepina estimulan D1 y D2 generando un déficit de T4⁽²³⁾. T3 se ha utilizado potenciando a antidepresivos tricíclicos, ISRS e inhibidores de monoaminoxidasa, en dosis de 25 a 50 µg/día por 2 a 4 semanas⁽²⁴⁻²⁶⁾. Sólo hay estudios como acelerador asociado a antidepresivos tricíclicos⁽¹⁸⁾. Por la existencia de un probable defecto en la conversión de T4 a T3 a nivel central, parecería más adecuado el uso asociado de T3 para potenciar la terapia antidepresiva.

ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS

Desde el punto de vista de la perfusión cerebral medida con tomografía de fotón único (SPECT), en pacientes con hipotiroidismo severo, se ha encontrado franca hipoperfusión en lóbulo parietal y parte del occipital⁽²⁷⁾. Con técnica de tomografía de positrones (PET), usando flúordeoxiglucosa (FDG) para medir metabolismo glucídico, se ha demostrado una menor actividad cerebral global en el hipotiroidismo severo⁽²⁸⁾. En pacientes con hipotiroidismo leve, se encuentra una hipoperfusión en regiones moduladoras de atención, velocidad motora, memoria y procesamiento visual/espacial, sin mejoría de la perfusión luego de la terapia⁽²⁹⁾. El patrón de hipoperfusión en enfermedad de Alzheimer está claramente establecido, siendo relativamente similar a hipotiroidismo y depresión, patologías que se pueden asociar⁽³⁰⁾.

Por otra parte, en pacientes depresivos y bipolares que fueron estudiados con estudios glucídicos PET-FDG se observó correlación inversa entre metaboli-

mo cerebral con la cantidad de TSH circulante⁽³¹⁾. Los efectos del hipotiroidismo en el metabolismo cerebral regional también han sido recientemente descritos, produciendo una reducción relativa en el metabolismo temporal y parietal⁽³²⁾.

Al comparar la perfusión cerebral en pacientes hipotiroideos y con depresión severa antes y después de la terapia respectiva, se observó en ambos grupos, antes de la terapia, una menor perfusión cerebral que los controles normales. Entre ellos se distinguen áreas definidas con mayor o menor perfusión relativa. Después de la terapia sólo los pacientes depresivos mejoraron significativamente su flujo⁽³³⁾.

Las imágenes funcionales en depresión mayor sugieren una disminución de la actividad prefrontal cortical dorsolateral y un aumento de la ventrolateral (Figura 2) Estudios pre y post tratamiento indican que estas alteraciones se normalizan con

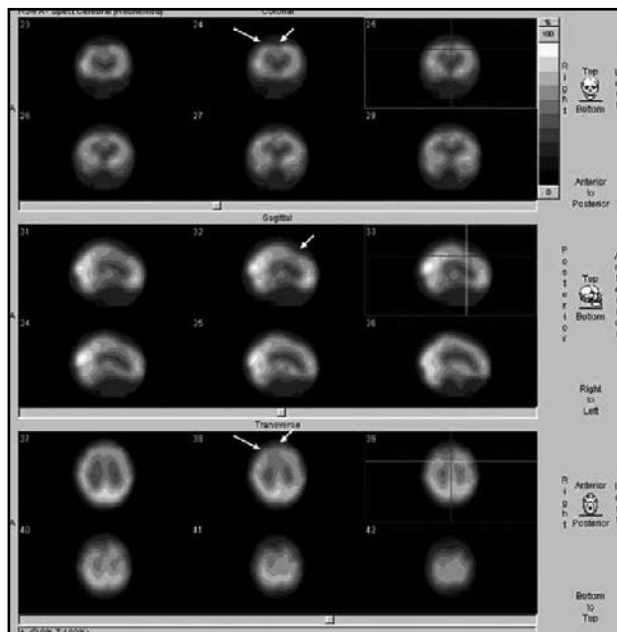


Figura 2. SPECT de perfusión cerebral con Tc^{99m} ECD en paciente de sexo femenino, 45 años, derivada para estudio con diagnóstico de depresión, hace 3 meses en tratamiento. Se observa hipoperfusión relativamente difusa en regiones corticales anteriores con franca menor actividad frontal bilateral simétrica y temporal algo mayor a izquierda (flechas), concordante con diagnóstico de referencia.

diversas terapias⁽³⁴⁻³⁶⁾. Al correlacionar el metabolismo glucídico en corteza orbitofrontal e inferior frontal usando FDG con la respuesta al tratamiento (medida como aumento >50% en el test de Hamilton), los respondedores tienen una disminución significativa del metabolismo en la región ventrolateral y órbita frontal comparado con los no respondedores. Un menor metabolismo en el giro cingulado ventral anterior izquierdo antes de la terapia, se asoció con una mejor respuesta a la terapia con paroxetina. Estos hallazgos implicarían a los circuitos subcorticales ventral prefrontal en la respuesta a los ISRS^(37,38).

Las anomalías del flujo cerebral medidas con HMPAO SPECT, usando técnica de mapa estadístico paramétrico (SPM), se revierten al menos parcialmente con terapia antidepresiva.

REALIDAD NACIONAL

En Chile, no se han desarrollado estudios que hayan evaluado la terapia combinada de ISRS y T3, analizando la respuesta clínica con metodología estandarizada y controlada. No obstante, las guías GES del 2006 incluyen estos fármacos dentro de sus recomendaciones⁽³⁹⁾. Tampoco hay estudios que correlacionen el efecto de esta terapia con la respuesta de TSH al estímulo con TRH antes del tratamiento, ni con los cambios en los niveles plasmáticos de T3 y T4 libre. Existen, sin embargo, revisiones del tema por grupos nacionales⁽¹⁾. Por otra parte, el estudio de factores genéticos que predispongan a respuestas diferentes a la terapia, evaluando cambios a nivel de flujo cerebral son un aspecto complementario interesante para investigar.

REFERENCIAS

1. Quiroz D, Gloger S, Valdivieso S, Ivelic J, Fardella C. Trastornos del ánimo, psicofármacos y tiroides. *Rev Méd Chile* 2004;132:1413-24.
2. Vicente B, Rioseco P, Saldivia S, Kohn R, Torres S. Prevalence of psychiatric disorders in Chile. *Rev Méd Chile* 2002;5:527-36.
3. Simon GE, Vonkorff M, Piccinelli M, Fullerton C, Ormel J. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med* 1999;341:1329-35.
4. Ables AZ, Baughman III OL. Antidepressants: Update on new agents and indications. *American Family Physician* 2003;67:547-54.
5. Nelson, J. Treatment of antidepressant non-responders: augmentation or switch? *J Clin Psychiatry* 1998;59,35-41.
6. Prange AJ, Haggerty JJ Jr, Browne JL, Rice J. Marginal hypothyroidism in mental illness: preliminary assessment of prevalence and significance. En: *Neuropsychopharmacology*. Schmauss M, 1990;1:352-61.
7. Loosen PT, Prange Jr AJ. Serum thyrotropin (TSH) response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) in psychiatric patients: a review. *Am J Psychiatry* 1982;139:405-16.
8. Shelton RC, Winn S, Ekhatore N, Loosen PT. The effects of antidepressants on the thyroid axis in depression. *Biol Psychiatry* 1993;33:120-6.
9. Nemeroff CB. Clinical significance of psychoneuroendocrinology in psychiatry: focus on the thyroid and adrenal. *J Clin Psychiatry* 1989;50(Suppl):13-20.

10. Pinna G, Brodel O, Visser T, Jeitner A, Grau H, Eravci M et al. Concentrations of seven iodothyronine metabolites in brain regions and the liver of adult rat. *Endocrinology* 2002;143:1789-1800.
11. Lechan R, Fekete C. Role of thyroid hormone deiodination in the hypothalamus. *Thyroid* 2005;8:883-97.
12. Peeters RP, van Toor H, Klootwijk W, de Rijke Y, Kuiper G, Uitterlinden A et al. Polymorphisms in thyroid hormone pathway genes are associated with plasma TSH and iodothyronine levels in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2880-8.
13. Peeters RP, van den Beld AW, Attalki H, van Toor H, de Rijke Y, Kuiper G et al. A new polymorphism in the type 2 deiodinase (D2) gene is associated with circulating thyroid hormone parameters. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289:E75-E81.
14. Bernal J, Guadaño-Ferraz A, Morte B. Perspective in the study of thyroid hormone action on brain development and function. *Thyroid* 2003;13:1005-12.
15. Atterwill CK, Bunn SJ, Atkinson DJ, Smith SL, Heal DJ. Effects of thyroid status on presynaptic Alpha 2 adrenoceptor function and beta adrenoceptor binding in the rat brain. *J Neural Transm* 1984;59:43-55.
16. Heal DJ, Smith SL. The effects of acute and repeated administration of T3 to mice on 5-HT1 and 5-HT2 function in the brain and its influence on the actions of repeated electroconvulsive shock. *Neuropharmacol* 1998;27:1239-48.
17. Singhai RL, Rastogi RB, Hirdina PD. Brain biogenic amines and altered thyroid function. *Life Sci* 1975;17:1617-26.
18. Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MP et al. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry* 2001;158:1617-22.
19. Eravci M, Pinna G, Meinhold H, Baumgartner A. Effects of pharmacological and nonpharmacological treatments on thyroid hormone metabolism and concentrations in rat brain. *Endocrinology* 2000;141:1027-40.
20. American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder (Revisión). *Am J Psychiatry* 2000;1574(Suppl.):1-45.
21. Carr D, McLeod DT, Parry G, Thornes HM. Fine adjustment of thyroxine replacement dosage : comparison of thyrotrophin releasing hormone test using sensitive thyrotrophin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment. *Clin Endocrinology* 1988;28:325-33.
22. Redei E, Solberg L, Kluczynski J, Pare WP. Paradoxical behavioral and responses to hypothyroid and hyperthyroid states in the Wistar-Kyoto rat. *Neuropharmacology* 2001;24:632-9.
23. Courtin F, Zrouri H, Lamirand A, Li WW, Mercier G, Schumacher M et al. Thyroid hormone deiodinases in the central and peripheral nervous system. *Thyroid* 2005;15:931-42.
24. Joffe RT, Sokolov STH. Thyroid hormone treatment of primary unipolar depression: a review. *Inter J Neuropsychopharm* 1990;3:143-57.
25. Rao ML, Ruhrmann S, Retey B, Liappis N, Fuger J, Kraemer M et al. Low plasma thyroid indices of depressed patients are attenuated by antidepressant drugs and influence treatment outcome. *Pharmacopsychiatry* 1996;29:180-96.
26. Abraham G, Milev R, Lawson JS. T3 augmentation of SSRI resistant depression. *J Affective Dis* 2006;91:211-5.
27. Nagamachi S, Jinnouchi S, Nishii R, Ishida Y, Fujita S, Futami S et al. Cerebral blood flow abnormalities induced by transient hypothyroidism after thyroidectomy-analysis by tc-99m-HMPAO and SPM96. *Ann Nucl Med* 2004;18:469-77.

28. Constant EL, de Volder AG, Ivanoiu A, Bol A, Labar D, Seghers A et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3864-70.
29. Krausz Y, Freedman N, Lester H, Newman JP, Barkai G, Bocher M et al. Regional cerebral blood flow in patients with mild hypothyroidism. *J Nucl Med* 2004;45:1712-5.
30. Guedj E, Taieb D, De Laforte C, Ceccaldi M, Mundler O. Similitude of Brain Perfusion Pattern in Hypothyroidism and early Alzheimer's disease: Physiopathologic considerations. *J Nucl Med* 2005;46:1247-8.
31. Marangell LB, Ketter TA, George MS, Pazzaglia PJ, Callahan AM, Parekh P et al. Inverse relationship of peripheral thyrotropin-stimulating hormone levels to brain activity in mood disorders. *Am J Psychiatry* 1997;154:224-30.
32. Silverman DHS, Geist CL, Vanherle K, et al. Abnormal regional brain metabolism in patients with hypothyroidism secondary to Hashimoto's disease. *J Nucl Med* 2002;43:254P.
33. Krausz Y, Freedman N, Lester H, Barkai G, Levin T, Bocher M et al. Brain SPECT study of common ground between hypothyroidism and depression *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;4;1-8.
34. Carey PD, Warwick J, Niehaus DJH, van der Linden G, van Heerden BB, Harvey BH et al. Single photon emission computed tomography (SPECT) of anxiety disorders before and after treatment with citalopram. *BMC Psychiatry* 2004;14:4-30.
35. Navarro V, Gastó C, Lomeña F, Mateos JJ, Portella MJ, Massana G et al. Frontal cerebral perfusion after antidepressant drug treatment versus ECT in elderly patients with major depression: a 12-month follow-up control study. *J Clin Psychiatry* 2004;65:656-61.
36. Zobel A, Joe A, Freymann N, Clusmann H, Schramm J, Reinhardt M et al. Changes in regional cerebral blood flow by therapeutic vagus nerve stimulation in depression: An exploratory approach *Psychiatry Research. Neuroimaging* 2005;139:165-79.
37. Brody AL, Saxena S, Silverman DH, Alborzian S, Fairbanks LA, Phelps ME et al. *Psychiatry Res. Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxetine. Psychiatry Res* 1999;3:127-39.
38. Milak MS, Parsey RV, Keilp J, Oquendo, MA, Malone KM; Mann JJ et al. Neuroanatomic correlates of psychopathologic components of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:397-408.
39. Ministerio de Salud. Guía Clínica, Serie guías clínicas MINSAL N°XX, 1° ed, Santiago, Minsal 2006.

CORRESPONDENCIA



Dr. Claudio Liberman Guendelman
 Sección Endocrinología, Departamento Medicina,
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
 Tel: 978 8430
 Fax: 777 6891
 Email: cliberma@redclinicauchile.cl