

ORIGINALES BREVES

Prevalencia de alteraciones tiroideas en pacientes diagnosticados de depresión

M.J. Muñoz-Cruzado Poce, A.J. García Navas, M.L. Moreno Gómez, R. Garratón Juliá, A. Marcelo Martínez y A.J. Madueño Caro

Centro de Salud Rodríguez de Arias. San Fernando (Cádiz).

Objetivo. Determinar la prevalencia de alteraciones tiroideas en pacientes diagnosticados de depresión.

Diseño. Estudio descriptivo transversal (muestreo aleatorio).

Emplazamiento. Atención primaria, en San Fernando (Cádiz).

Población de estudio. Pacientes diagnosticados de depresión (criterios DSM IV) en el Centro de Salud Mental de San Fernando.

Mediciones y resultados principales. Se estudiaron 108 pacientes (intervalo de confianza del 95%; $p = 11 \pm 5\%$), a los que se les determinaron los valores sanguíneos de TSH, T_3 y T_4 libres y anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina y anti-TPO). Encontramos predominio del sexo femenino entre los pacientes estudiados (5:1) y únicamente apreciamos alteraciones tiroideas en mujeres (100%). El grupo de edad con mayor frecuencia de enfermedad depresiva fue el de 50-59 años, y entre los 30 y 59 años se contabilizó un 73,1% de todas las alteraciones tiroideas. Detectamos una elevada proporción de enfermos depresivos con alteración analítica tiroidea no conocida (24,1%), y una relevante prevalencia de depresivos con enfermedad autoinmune tiroidea (16,6%), especialmente por anti-TPO positivos, superando las prevalencias de estudios previos. La prevalencia de hipotiroidismo fue menor de la esperada (7,4% frente al 8-14%), aunque mayor de la calculada para la población general (5%).

Conclusiones. Como método de cribado, no parece indispensable la determinación indiscriminada de pruebas tiroideas a los pacientes depresivos. Ante los resultados de anticuerpos antitiroideos, y dada la escasez de estudios de prevalencia en población depresiva, parece indicado realizar estudios con mayor tamaño muestral, así como metaanálisis de investigaciones previas.

Palabras clave: Anticuerpos antitiroideos; Depresión; Hormonas tiroideas; Prevalencia; Pruebas tiroideas.

PREVALENCE OF THYROID DISORDERS IN PATIENTS DIAGNOSED WITH DEPRESSION

Objective. To determine the prevalence of thyroid disorders in patients diagnosed with depression.

Design. Cross-sectional descriptive study (random sampling).

Setting. Primary care, San Fernando (Cádiz).

Patients. Patients diagnosed with depression (DSM IV criteria) at the San Fernando Mental Health Centre.

Measurements and main results. 108 patients were studied (95% CI; $p = 11 \pm 5\%$), in whom figures for TSH in the blood, free T_3 and T_4 and anti-thyroid antibodies (anti-thyroglobulin and anti-TPO) were determined. We found a predominance of women among the patients studied (5:1) and only found thyroid disorders in women (100%). The age group with greatest frequency of depressive illness was from 50 to 59. 73.1% of all the thyroid disorders were found in the 30-59 age group. We detected a high number of depressive patients with unknown thyroid analytic disorder (24.1%) and a relevant prevalence of depressives with thyroid auto-immune disease (16.6%), especially due to positive anti-TPOs, exceeding the prevalence in previous studies. There was less hypothyroidism than expected (7.4% against 8-14%), although more than the estimated figure for the population as a whole (5%).

Conclusions. Indiscriminate thyroid tests on depressive patients, as a screening method, can be dispensed with. Given the results of anti-thyroid antibodies and the few studies of prevalence in the depressive population, it seems appropriate to conduct studies with a bigger sample and meta-analysis of previous research.

(Aten Primaria 2000; 26: 176-179)

Correspondencia: Manuel J. Muñoz-Cruzado Poce.
C/ Batalla del Ebro, 5 alto. 11100 San Fernando (Cádiz).
Correo electrónico: madu@comcadiz.es

Manuscrito aceptado para su publicación el 17-I-2000.

Introducción

Los trastornos del estado de ánimo, y muy especialmente la depresión, constituyen un importante problema de salud pública: presentan una notable prevalencia (en función de su alta incidencia, elevada recurrencia y tendencia a la cronicidad) y conllevan una considerable morbilidad, tanto directa (suicidio) como indirecta (comorbilidad con procesos médicos)¹. A pesar de ello, con frecuencia pasan desapercibidos o, si se reconocen, reciben un tratamiento y un seguimiento inadecuados.

Diversas investigaciones conceden al sistema neuroendocrino, concretamente al eje hipotálamo-hipófisis-tiroidea, un lugar importante en la base etiopatogénica de este trastorno^{2,3}, reconociéndose la existencia de una relación entre el hipotiroidismo y los trastornos del estado de ánimo, cifrada por algunos autores en un 8-14% de los pacientes diagnosticados de depresión^{2,4-7}.

En un estudio efectuado en personas afectadas de hipotiroidismo subclínico (HTS), se observó que éstas solían tener más antecedentes de depresión que la población eutiroidea, proponiendo los autores que el HTS, sin llegar a constituirse como causa suficiente de depresión, rebajaría el umbral para su presentación⁸. En otro estudio se plantea la posibilidad de la existencia de una conexión entre depresión endógena en mujeres y la presencia de un hipotiroidismo latente⁹. Por el contrario, otros autores se muestran reacios a reconocer una relación entre depresión e hipotiroidismo, llegando alguno de ellos a afirmar que, en los pacientes depresivos, tanto el hipo como el hipertiroidismo parecen ser muy poco frecuentes, y que la detección de pequeñas alteraciones de la función tiroidea no tiene ninguna influencia en la respuesta

terapéutica^{10,11}. Asimismo, cierta investigación encuentra que un 8,8% de los pacientes con síntomas melancólicos presenta hipertiroidismo subclínico¹², mientras que se aprecia una prevalencia de hipertiroidismo subclínico en la población general en torno al 1%¹³.

Los niveles de T₃ libre son, según De Mendoca Lima, significativamente inferiores en los grupos de pacientes con depresión que en grupos de control, detectándose también entre los primeros aumentos secundarios de la TSH, llegando este autor a proponer a la T₃ libre como marcador biológico de la depresión¹⁴. El hecho de que las hormonas tiroideas, fundamentalmente la T₃¹⁵, se hayan utilizado empíricamente desde hace años como adyuvante de los antidepresivos convencionales en el tratamiento de las depresiones refractarias al tratamiento ha sugerido la hipótesis de que estas hormonas actuarían sobre el sistema nervioso central facilitando la transmisión sináptica en los sistemas de neurotransmisión conocidos, como el serotoninérgico o el noradrenérgico, y posiblemente en otras vías aún no identificadas¹⁶.

Respecto de los niveles de anticuerpos antitiroideos (anticuerpos anti-TPO y anticuerpos antitiroglobulina), la bibliografía consultada nos ofrece unos niveles supranormales en el 7¹⁷ o el 8-27%¹⁸ de la población general, en el 6,9% de los pacientes diagnosticados de depresión unipolar y en el 19% de los enfermos con trastornos bipolares y mixtos¹⁹, así como una asociación significativa entre los niveles elevados de anticuerpos anti-TPO y los síntomas depresivos en mujeres²⁰. También parecen asociarse los síntomas depresivos a títulos elevados de anticuerpos antitiroideos en el período posparto y la gestación^{21,22}.

En el Centro de Salud Rodríguez de Arias de San Fernando, y en colaboración con el centro de salud mental de la misma población, nos planteamos evaluar la prevalencia de las alteraciones tiroideas en pacientes diagnosticados de depresión, con el propósito de esclarecer si alguna de tales alteraciones se encuentra notoriamente representada respecto de la población general. La confirmación de este hecho podría significar, por un lado, que la determinación de dicho parámetro se constituyera en método rutinario de cribado entre la población depresiva, y por otro po-

TABLA 1. Fármacos no antidepresivos que pueden alterar los parámetros de estudio y sus principales efectos sobre la función tiroidea

Fármacos	T ₄ total	T ₄ libre	T ₃ total	TSH
Propranolol				
< 300 mg/día	N	N	No ↓	N
> 320 mg/día	No ↑	No ↑	No ↓	N
Amiodarona	No ↑	No ↑	No ↓	N
Andrógenos, anabolizantes	No ↓	N	No ↓	N
Estrógenos	No ↑	N	No ↑	N
Fenitoína, carbamazepina	↓	↓	No ↓	N
Glucocorticoides	↓	N	↓	No ↓
Dopamina	No ↓	No ↓	N	↓
Furosemida	N	↑	N	N

Modificada de Cavalieri, 1991. N: normal.

dría cambiar, en algunos aspectos radicalmente, el enfoque clínico del paciente con síntomas depresivos.

Utilizamos el concepto de depresión incluido en el DSM-IV, que engloba las depresiones endógenas reactivas y los trastornos anímicos en general que responden a la tríada clásica del síndrome depresivo (inhibición psicomotriz, tristeza/melancolía y sentimientos de culpa). Excluimos los trastornos distímicos.

Material y métodos

Población y sujetos de estudio

Características de los sujetos a estudio. Personas de ambos sexos, mayores de 16 años (sin límite máximo de edad), diagnosticadas de depresión por el CSM de San Fernando a partir de enero de 1995, sin antecedentes personales de alteraciones tiroideas (aunque se encontraran en remisión) y en tratamiento farmacológico antidepresivo o bajo psicoterapia de apoyo (es decir, que no fueran altas médicas). Se excluyeron los individuos que recibían tratamiento con fármacos no antidepresivos que pudieran alterar los niveles de TSH, AcAT, T₃ o T₄²³ (tabla 1).

Técnica de muestreo. Aleatorio simple.

Tamaño de la muestra. Recopilamos las historias realizadas en el CSM entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 1997 (unas 2.350), seleccionando las que cumplían los criterios de inclusión: en total 380. Mediante el programa Epi-info calculamos el tamaño de la muestra que nos proporcionara un nivel de confianza del 95% ($p = 11 \pm 5\%$), lo que representó un total de 108 pacientes, que se seleccionaron aleatoriamente por el mismo programa. A todos ellos se les solicitó consentimiento oral informado.

Diseño de investigación

Estudio descriptivo, transversal.

Variables de estudio

Variables dependientes (determinaciones analíticas tiroideas). Tirotropina (TSH): niveles determinados mediante instrumental ELECSYS 2010, empleando método Sandwich con anticuerpos monoclonales de III generación (AMN-III); valores de referencia, 0,23-4,5 µU/ml. Tetrayodotironina libre (FT₄): niveles determinados, a través de ELECSYS 2010, por método competitivo con AMN-III; valores de referencia, 0,8-2,0 ng/dl. Triyodotironina libre (FT₃): niveles determinados, a través de ELECSYS 2010, por método competitivo con AMN-III; valores de referencia, 1,95-5,07 pg/ml. Anticuerpos antitiroideos (AcAT, Ac anti-TPO): niveles determinados mediante método RIA; valores de referencia: < 100 U/ml.

Variables independientes:

- Edad (en número de años) y sexo.
- Presencia de alteración tiroidea previa.
- Toma de medicación no antidepresiva que afecte a la función tiroidea²³.

Recogida de datos

Mediante encuesta y recopilando los parámetros bioquímicos descritos. El análisis de los datos se efectuó a través del programa informático Epi-info versión 6.3 (en castellano).

Resultados

Tras el análisis de los datos observamos que un 83,3% de los pacientes depresivos encuestados eran mujeres, y que sólo en ellas se advierten alteraciones analíticas tiroideas (100% de los casos).

Entre el total de los pacientes estudiados, la media de edad se establece en torno a 44,03 años (DE, 13,53) y la distribución por grupos de edad sigue un modelo gaussiano. Considerando las alteraciones tiroideas, un 73,1% de los pacientes que presenta-

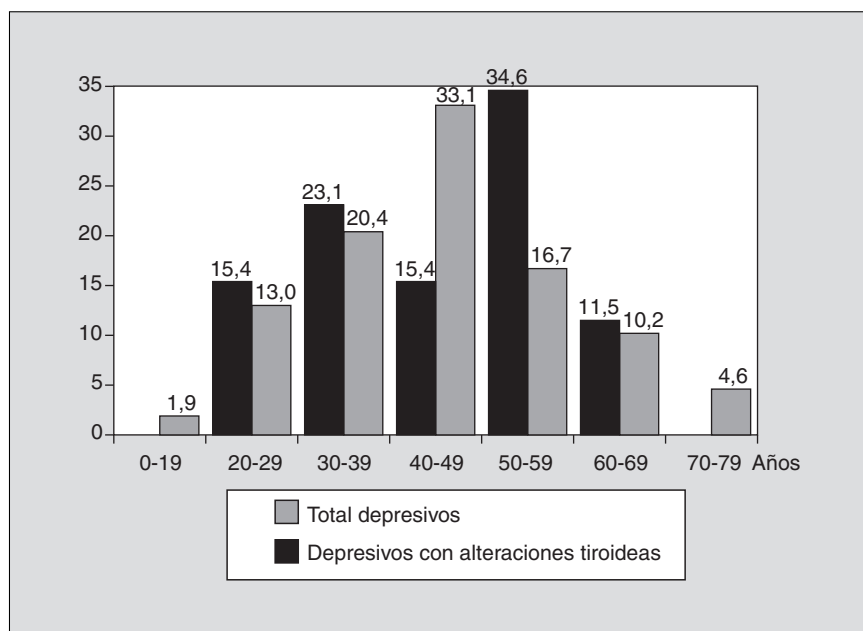


Figura 1. Distribución por grupos de edad.

ron alguna anomalía tenía 30-59 años (fig. 1).

El 24,1% (IC \pm 8,06) de los encuestados presentaba alguna alteración analítica: un 11,1% (IC \pm 5,92), elevación de los anticuerpos anti-TPO; un 6,5% (IC \pm 4,64), elevación de los anticuerpos antitiroglobulina; un 2,8% fracción T_3 elevada y un 0,9%, fracción T_3 disminuida; un 1,8% fracción T_4 elevada y otro 1,8% fracción T_4 disminuida; un 7,4% (IC \pm 4,93) elevación de la TSH y un 1,8% TSH disminuida.

Si clasificamos los resultados por patologías, encontramos *enfermedad tiroidea autoinmune* (es decir, presencia de anticuerpos antitiroideos) en un 69,23% del total de pacientes con alteración analítica tiroidea (IC \pm 17,74), en proporciones absolutas (PA) 16,6% (IC \pm 7,01); *hipotiroidismo* en el 30,76% (IC \pm 8,06), en PA 7,4% (IC \pm 4,93), e *hipertiroidismo* en el 7,69% (IC \pm 10), en PA 1,85% (IC \pm 2,5).

Entre los sujetos con *enfermedad tiroidea autoinmune*, era eutiroides un 46,5% (en PA el 11,11%) e hipotiroides el 19,2% (en PA el 4,62%), subclínico el 15,3% (en PA el 3,7%) y clínico el 3,84% (en PA el 0,92%).

Entre los sujetos con *hipotiroidismo*, era subclínico un 23,07% (en PA el 5,55%), con anticuerpos positivos en el (Ac+) asociados en el 15,38% (en PA el 3,7% y sin Ac+ asociados en el

7,69% (en PA el 1,85%). El hipotiroidismo era clínico en el 7,69% (en el PA el 1,85%), con Ac+ asociados en el 3,84% (en PA el 0,92%) y sin Ac+ asociados en otro 3,84% (en PA el 0,92%).

Los sujetos con *hipertiroidismo* presentaban Ac+ asociados en el 3,84% (en PA el 0,92%) y no los presentaban en el 3,84% (en PA el 0,92%).

Discusión

Queda claro el discreto tamaño poblacional de nuestro estudio, lo que limita notablemente la validez de los resultados y su posible extrapolación. También ha de reseñarse el probable sesgo que emana de la exclusión de la investigación a los depresivos con alteraciones tiroideas previas.

Advertimos un acusado predominio del sexo femenino (proporción de un varón por cada 5 mujeres) entre la población de pacientes depresivos estudiada, llamándonos poderosamente la atención que únicamente detectemos alteraciones analíticas tiroideas en mujeres (100% de los casos). El grupo de edad en el que se detecta con mayor frecuencia la enfermedad depresiva es el comprendido en 50-59 años (33,1% de los pacientes estudiados); entre 30 y 59 años se ubica el 70,2% del total de encuestados y un 73,1% de depresivos con al-

teraciones tiroideas. Asimismo, se aprecia una elevada proporción de enfermos depresivos con alteraciones analíticas de su función tiroidea no conocidas: un 24,1% (IC, 16-32%).

Destaca la relevante prevalencia de depresivos con enfermedad tiroidea autoinmune (16,6 \pm 7,01%), es decir, con anticuerpos antitiroideos positivos, siendo especialmente frecuente la positividad de los anticuerpos anti-TPO, hasta el punto de superar ampliamente los niveles encontrados en otros estudios de prevalencia¹⁷ de anticuerpos antitiroideos en la población depresiva (6,9% con n = 218). Resulta sorprendente la gran horquilla de variabilidad porcentual que encontramos en la bibliografía respecto de los niveles supranormales de anticuerpos antitiroideos, tanto entre la población general (del 7¹⁷ al 8-27%¹⁸), como entre la población depresiva (6,9% en los depresivos unipolares y 19% en los enfermos con trastornos bipolares o mixtos¹⁹). Casi la mitad (46,15%) de los afectados de enfermedad tiroidea autoinmune detectados en nuestro trabajo resultaron ser eutiroides.

El porcentaje de hipotiroidismo encontrado, ya sea clínico o subclínico, resulta ser menor del esperado (7,4% -IC, 2,5-12,3%- frente al 8-14%^{2,4-7}), aunque mayor del calculado para la población general (5% de hipotiroidismo subclínico²⁴). El hipertiroidismo representa tan sólo el 1,85% del total de pacientes estudiados (2 pacientes).

Como conclusión podemos decir que, a tenor de los resultados de nuestro estudio, éstos no parecen demostrar una relación significativa entre depresión e hipo o hipertiroidismo, y de los datos recogidos en la bibliografía consultada no creemos indispensable, como método de cribado, la realización indiscriminada de pruebas tiroideas a todos los pacientes con semiología depresiva. Sin embargo, ante la notable presencia de niveles elevados de anticuerpos antitiroideos que hemos detectado, y dada la escasez de estudios que muestren claramente su prevalencia en la población depresiva, y considerando la limitada población muestral de nuestra investigación, tras llevar a cabo una concienzuda revisión bibliográfica enfocada hacia los niveles de anticuerpos antitiroideos entre la población general y la depresiva, nos parece indicado realizar un nuevo y más extenso trabajo, así como un poste-

rior metaanálisis de los artículos publicados al respecto.

Bibliografía

- Hidalgo Rodrigo MI, Díaz González RJ, Hidalgo Rodrigo MA. Manual de psiquiatría para el médico de atención primaria. En: Trastornos del estado de ánimo (2.ª ed.). Madrid: Gráficas Letra, 1996; 87-131.
- Musselman DL, Nemeroff CB. Depression and endocrine disorders: focus on the thyroid and adrenal system. *Br J Psychiatry* 1996; 168 (Supl 30): 123-128.
- Doron LD, Burgess ES, Dichek HL, Putnam FW, Chrousos GP, Gold PW. Thyroid hormone concentrations in depressed and nondepressed adolescents: group differences and behavioral relations. *I Am Acad Child Adolesc Psychiatry* Mar 1996; 35 (3): 299-306.
- DSM-IV Atención primaria. Barcelona: Masson, 1997; 39-40.
- Hall RWR, Dunlap PK, Hall RCW, Pacheco CA, Blakey RK, Abraham J. Thyroid disease and abnormal thyroid function tests in women with eating disorders and depression. *J Fla Med Assoc* 1995; 82 (3): 187-192.
- Tallis J. Primary hypothyroidism: a case for vigilance in the psychological treatment of depression. *Br J Clin Psychol* 1993; 32 (pt 3): 261-270.
- Sokolov ST, Kutcher SP, Joffe RT. Basal thyroid indices in adolescent depression and bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33 (4): 469-475.
- Haggerty JJ Jr, Prange AJ. Borderline hypothyroidism and depression. *Ann Rev Med* 1995; 46: 37-46.
- Custro N, Scafidi V, Lo Baido R, Nastri L, Abbate G, Cuffaro MP et al. Subclinical hypothyroidism resulting from autoimmune thyroiditis in female patients with endogenous depression. *J Endocrinol Invest* 1994; 17 (8): 641-646.
- Fava M, Labbate LA, Abraham ME, Rosenbaum JF. Hypothyroidism and hyperthyroidism in major depression revisited. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 5.
- Ordas DM, Labbate LA. Routine screening of thyroid function in patients hospitalized for major depression or dysthymia. *Ann Clin Psychiatry* 1995; 7 (4): 161-165.
- Maes M, Meltzer HY, Cosyns P, Suy E, Schotte Ch. An evaluation of basal hypothalamic-pituitary-thyroid axis function in depression: results of a large-scaled and controlled study. *Psychoneuroendocrinology* 1993; 18 (8): 607-620.
- Wiersinga WM. Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. I. Prevalence and clinical relevance. *Neth J Med* 1995; 46 (4): 197-204.
- De Mendoca L, Vandel S. Thyroid function in depressed patients. *Encephale* 1996; 22 (2): 85-94.
- Prange AJ. Novel uses of thyroid hormones in patients with affective disorders. *Thyroid* 1996; 6 (5): 537-543.
- Henley WN, Koehnle TJ. Thyroid hormones and the treatment of geriatric depression: an examination of basic hormonal actions in the mature mammalian brain. *Synapse* 1997; 27 (1): 36-44.
- Betterle C, Callegari G, Presotto F, Zanette F, Pedini B, Rampazzo T et al. Thyroid autoantibodies: a good marker for the study of symptomless autoimmune thyroiditis. *Acta Endocrinol* 1987; 114 (3): 321-327.
- Colim M, Gilbert H. Medical progress: chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335 (2): 93-105.
- Haggerty JJ Jr, Silva SG, Marquardt M, Mason GA, Chang HY, Evans DL et al. Prevalence of antithyroid antibodies in mood disorders. *Depress Anxiety* 1997; 5 (2): 91-96.
- Pop VJ, Maartens LM, Leusink G, Van Son MJ, Knottnerus AA, Ward AM et al. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (9): 3194-3197.
- Harris B, Othman S, Davies JA, Weppner GJ, Richards CJ, Newcombe RG et al. Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression. *BMJ* 1992; 305 (6846): 152-156.
- Bougerol T. Traitement d'un episode depressif resistant. *Encephale* 1993; 19 (3): 459-466.
- Cavalieri RR. The effects of nonthyroid disease and drugs on thyroid function tests. En: Greenspan FS, editor. *Thyroid diseases*. Med Clin North Am 1991; 75: 27-39.
- Whybrow PC. The therapeutic use of triiodothyronine and high dose thyroxine in psychiatric disorder. *JAMA* 1994; 271: 47-51.