

INTRODUCCIÓN A LA NEUROENDOCRINOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

JOSÉ LUIS GONZÁLEZ DE RIVERA Y REVUELTA*

El reciente interés en los estudios psico-neuroendocrinos tiene su origen en el descubrimiento del doble papel central que juegan las monoaminas cerebrales tanto en la regulación de la secreción endocrina como en la del comportamiento.¹ El establecimiento de correlaciones entre alteraciones psicológicas y parámetros endocrinos permite así inferir el estado funcional del sistema nervioso central, posible responsable de ambos tipos de manifestaciones.² Ciertamente, alteraciones en el equilibrio endocrino son susceptibles de modificar el funcionamiento cerebral, originando así trastornos de tipo psíquico. Sin embargo, no podríamos entonces hablar, propiamente, de enfermedad psiquiátrica primaria, sino de sintomatología psicológica de enfermedad endocrina.

Bajo la etiqueta diagnóstica de «depresión» se engloban, sin duda, formas morbosas etiopatogénicamente distintas, aunque su clínica puede ser muy similar. Como veremos a continuación, las pruebas endocrinas ofrecen una primera aproximación hacia una diferenciación objetiva de las depresiones.

A) *Cortisol*

Es bien conocida la frecuencia de síntomas depresivos en la enfermedad de Cushing, y, en contrapartida, es posible identificar una forma de depresión caracterizada por disfunción del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal, similar a la propia del Cushing diencefálico.³

Las anormalidades hormonales características de este tipo de depresión son:

- 1 — Excesiva secreción de cortisol, mantenida las 24 horas del día.
- 2 — Secreción anormalmente elevada durante el sueño, con desaparición de la inhibición de secreción característica entre las 20 y 24 horas, y numerosos picos nocturnos de secreción, sin relación con la fase REM del sueño.
- 3 — Supresión inadecuada por dexametasona: Este *test* fue introducido para el despistaje de la enfermedad de Cushing, y para este fin resulta suficiente la medida de cortisol por la mañana, tras una dosis nocturna de dexametasona. En sujetos depresivos, la respuesta al *test* clásico de dexametasona puede ser normal, pero si se estudian los niveles de cortisol durante 24 horas después de la administración de la dexametasona, se observan anomalías características en un

* Profesor Agregado de Psiquiatría de la Universidad de Ottawa. Canadá

grupo definido de pacientes. Un sujeto normal mantiene la supresión de su secreción de cortisol durante 24-28 horas después de la administración de la dexametasona, mientras que en casos de depresión endógena se observa elevación del cortisol plasmático en un plazo inferior. En las neurosis depresivas, y en las depresiones sintomáticas que acompañan a otras condiciones, el *test* de la dexametasona es normal.

No siempre las anomalías descritas se encuentran igualmente presentes en todos los casos de depresión endógena, y la desinhibición del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal puede clasificarse en cinco grados de intensidad:

Grado 1: Elevación de la secreción diurna de cortisol, con marginal elevación de la secreción nocturna. Supresión con dexametasona normal.

Grado 2: Elevación de la secreción diurna y nocturna de cortisol. Prueba de la dexametasona normal. (Supresión mantenida más de 24 horas).

Grado 3: Cortisol elevado las 24 horas. Desaparición del efecto supresivo entre 16 y 24 horas después de administrar la dexametasona.

Grado 4: La desaparición del efecto supresivo (elevación del cortisol plasmático) ocurre entre las 8 y 16 horas post-dexametasona.

Grado 5: La desaparición del efecto supresivo de la dexametasona ocurre en las 8 primeras horas de administración.

A pesar de los diversos estudios en este campo, no parece haber una relación clara, entre las hormonas y pre-hormonas tiroideas y la depresión. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el hipotiroidismo puede presentarse clínicamente como una depresión psíquica. Aunque tradicionalmente se ha mantenido que en el hipertiroidismo el afecto es, por el contrario, ansioso, con irritabilidad e hiperactividad, puede presentarse también como un síndrome depresivo, sobre todo en el anciano, acompañado o no de síntomas delirantes. Cuando esto es así, la supuesta «depresión psicótica» cede con el tratamiento de la endocrinopatía y no con tratamiento antidepressivo.⁴

B) *Hormona tiroidea*

La reactividad prolactínica al estrés parece estar conservada en el depresivo, y no hay anomalías consistentes de utilidad diagnóstica.⁵

C) *Prolactina*

Característicamente baja en la depresión endógena, con pobre respuesta a la estimulación por el estrés o la hipoglucemia. Puede ser un índice de utilidad en el diagnóstico diferencial entre depresión severa y anorexia nerviosa, donde la GH está consistentemente elevada.⁶

D) *Monoaminas cerebrales*

Una insuficiencia en la neurotransmisión monoaminérgica a nivel central ha sido considerada como el defecto bioquímico esencial en la depresión endógena⁷ y las anomalías endocrinas hasta aquí descritas serían consecuencia de esta disfunción de los neurotransmisores. La evaluación directa de la actividad catecolaminérgica e indoleaminérgica centrales son sumamente difíciles, pues las mediciones a nivel plasmático renal están totalmente opacadas por la secreción periférica. Una posible excepción la constituye la excreción urinaria de 3-metoxi, 4-hidroxifenilglicol (MHPG), catabolito de la noradrenalina. Mientras que el principal catabolito de la noradrenalina en los tejidos periféricos es el ácido vanililmandélico (VMA), el MHPG es su principal catabolito en el sistema nervioso central, y su medición puede dar una idea del *turnover* cerebral de noradrenalina. Sin embargo, este cálculo no es exacto, pues en determinadas circunstancias hasta un 50 % del MHPG urinario se origina en la periferia. Como problema adicional, el MHPG es todavía difi-

cil de medir de manera fiable. Sin embargo, se ha podido demostrar una categoría bioquímica de depresiones endógenas con valores bajos de MHPG urinario, que responden mejor al tratamiento con imipramina, y otro grupo con valores normales, que responden mejor al tratamiento con amitriptilina.⁸

CUADRO I

Monoamina	Catabolito en S. Nervioso Central
NORADRENALINA	3-metoxi, 4-hidroxifenil-glicol (MHPG)
DOPAMINA	Ácido homovanílico (HVA)
SEROTONINA	Ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA)

Catabolitos de las monoaminas en el Sistema Nervioso Central.

Líquido cefalorraquídeo. — La valoración del *turnover* cerebral de monoaminas es más aproximada si las mediciones de los catabolitos respectivos se efectúan en líquido cefalorraquídeo, particularmente si se inhibe el transporte de estos catabolitos hacia el torrente sanguíneo. Esto se logra mediante el llamado *test de probenecid* (probenecid o probenecida es un antigotoso que inhibe la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a los catabolitos ácidos de las catecolaminas y de las indoleaminas).

La pauta de realización de este test, descrita por VAN PRAAG,⁹ es la siguiente: Con el paciente ingresado el hospital, se efectúa una primera punción lumbar, para obtener los valores basales de los catabolitos de las monoaminas. Al día siguiente, se inicia la administración fraccionada de 5 gramos de probenecid, dando el primer gramo disuelto en 150 ml de suero salino fisiológico, administrado por vía intravenosa en 20 minutos. A la hora de iniciado el goteo, se continua con la administración por boca de un gramo de probenecid cada hora, hasta completar la dosis total. Cuatro horas más tarde, se efectúa la segunda punción lumbar, de donde se obtendrá la acumulación de metabolitos monoaminérgicos durante ese tiempo. Esta pauta de administración de probenecid tiene el inconveniente de que aproximadamente el 30 % de los pacientes presentan síntomas digestivos desagradables y/o cefaleas. Crisis de vómito o diarrea, que obligan a suspender el test, son sin embargo raras. Desgraciadamente, pautas de administración más lentas, o dosis menores de probenecid, no inhiben el transporte a través de la barrera hematoencefálica con intensidad suficiente para que el test sea fiable. En el cuadro 2 se presentan los valores medios de los metabolitos de las monoaminas antes y después del test del probenecid, en sujetos normales y depresivos. Nótese que los valores de MHPG son mínimamente afectados por el probenecid, que no inhibe el transporte de esta sustancia.

CUADRO II

	5-HIAA		HVA		MHPG	
	Basal	Probenecid	Basal	Probenecid	Basal	Probenecid
CONTROL	29	110	35	170	18	20
DEPRESION	25	76	37	123	10	—

Catabolitos de las monoaminas en líquido cefalorraquídeo en sujetos normales y depresivos. Expresado en ng/ml.

Mediante la aplicación de pruebas funcionales puede llegarse a una clasificación patogenética del síndrome depresivo, con la consiguiente mejoría en el tratamiento. En el cuadro n.º 3 se presenta un esquema de decisiones terapéuticas basadas en los resultados de las pruebas funcionales.¹⁰

CUADRO III

DEPRESIÓN CLÍNICA	HVA
PRUEBA DE LA	L-DOPA
DEXAMETASONA	MHPG
NEGATIVA	BAJO
PSICOTERAPIA	DESIMIPRAMINA
5HIAA	NO RESPUESTA
CLORIMIPRAMINA	AÑADIR L-DOPA
NO RESPUESTA	ELEVADO
AÑADIR TRIPTÓFANO	0 NORMAL
POSITIVA	AMITRIPTILINA

Esquema de decisiones terapéuticas basadas en resultados de pruebas funcionales endocrinas en la depresión.

Resumen

Las correlaciones entre trastornos psicológicos y parámetros endocrinos permiten inferir el estado funcional del sistema central. Se estudian las pruebas endocrinas de cortisol, hormona tiroidea, prolactina, hormona del crecimiento y monoaminas cerebrales al objeto de poder realizar una clasificación patogenética del síndrome depresivo.

Summary

The correlations between psychological disorders and endocrine parameters allow to infer the functional state of the central system. The endocrine tests of cortisol, thyroid hormone, prolactin, hormone of growth and cerebral monoamines are studied in order to be able of carrying a pathogenic classification of the depressive syndrome.

BIBLIOGRAFIA

1. DE RIVERA, J. L. G.: Catecolaminas : Revisión crítica de su metabolismo y funciones generales, con estudio de su acción en la secreción neuroendocrina y el comportamiento. Sección Científica Roche, 1979.
2. DE RIVERA, J. L. G.: Comunicación neuroendocrina y esquizofrenia. Gaceta Médica de Bilbao, 74: 523-535 (1977).
3. CARROLL, B. J.; CURTIS, G. C.; MENDELS, J.: Neuroendocrine regulation in depression. Arch. Gen. Psychiat., 33: 1039-1058 (1976).
4. RONNOV-JESSEN, V., KIRKEGAARD, C.: Hyperthyroidism — a disease of old age?
5. ARANA, G.; BOYD, A. E.; REICHLIN, S.; LIPSIT, D.: Prolactin levels in mild depression. Psychosomatic Medicine, 39: 193-197, 1977.
6. BROWN, G. M. y REICHLIN, S.: Psychologic and neural regulation of Growth hormone secretion. Psychosom. Med., 34: 45-61 (1972).
7. SCHILDKRAUT, J. J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders : A review of supporting evidence. Amer. J. Psychiat., 122, 509-522 (1965).

8. KLERMAN, G. L.: Drug therapy of clinical depressions: Current status and implications for research on neuropharmacology of the affective disorders. En (Progress in psychiatric drug treatments, F. Klein y Gittelman-Klein (Eds.), Brunner/Mazel, New York, 1975, págs. (7-27).
9. VAN PRAAG: Depression and schizophrenia. Spectrum, New York, 1977.
10. DE RIVERA, J. L. G.: Diagnóstico psiconeuroendocrino. En : «Pruebas funcionales endocrinas», A. Charro (Ed.), Toray, 1979. Barcelona.