



Disfunción tiroidea y trastornos del ánimo: revisión del estado del arte

Thyroid dysfunction and mood disorders: review of the state of the art

Constanza Caneo^a, Igor Aedo^a, María José Riquelme^b, Carlos Fardella^b✉

^a Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^b Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 02 10 2019.

Aceptado: 23 01 2020.

Palabras clave:

Trastornos del estado de ánimo, hormonas tiroideas, tiroxina, triiodotironina, hipotiroidismo, agentes antidepresivos.

Key words:

Mood disorders, thyroid hormones, thyroxine, triiodothyronine, hypothyroidism, antidepressive agents.

RESUMEN

La relación entre función tiroidea y trastornos del ánimo se ha observado desde hace más de 50 años. Las hormonas tiroideas, actúan en el cerebro modulando génicamente proteínas asociadas a la fisiopatología de los trastornos del ánimo y potenciando los sistemas de neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica. En el tratamiento de un episodio depresivo, la normalización de hormonas tiroideas es fundamental, y debe realizarse en todo paciente con sintomatología anímica, especialmente en aquellos con respuestas insuficientes a tratamiento, que requieren niveles de hormonas más estrictos que lo recomendado para población general. En pacientes eutiroideos, la potenciación con triiodotironina ha sido probada, pero también se ha utilizado T4 en altas dosis en casos resistentes, en que se postula que pudiese existir un estado de resistencia a hormonas tiroideas, no reflejado en los niveles hormonales periféricos evaluados rutinariamente. Las enzimas deiodasas, el receptor de hormona tiroidea, y el transportador de hormona tiroidea en la barrera hematoencefálica son blancos a investigar. Los objetivos de la presente revisión son ofrecer orientaciones respecto del uso de hormonas tiroideas en pacientes con trastornos del ánimo, una puesta al día sobre la relación entre hormonas tiroideas y sistema nervioso central, y las interacciones entre psicofármacos y función tiroidea.

SUMMARY

The relationship between thyroid function and mood disorders has been observed for more than 50 years. Thyroid hormones act in the brain genetically modulating proteins associated with the pathophysiology of mood disorders and potentiating the serotonergic and noradrenergic neurotransmission systems. In the treatment of a depressive episode, the normalization of thyroid hormones is essential, and should be performed in all patients with mood symptoms, especially in those with insufficient responses to treatment, which require more stringent hormone levels than recommended for the general population. In euthyroid patients, potentiation with triiodothyronine has been proven, but T4 has also been used in high doses in resistant cases, in which it is postulated that there might be a state of resistance to thyroid hormones, not reflected in the peripheral hormonal levels evaluated routinely. The enzymes deiodasas, the thyroid hormone receptor, and the thyroid hormone transporter in the blood brain barrier are white to investigate. The objectives of this review are to provide guidance regarding the use of thyroid hormones in patients with mood disorders, an update on the relationship between thyroid hormones and central nervous system, and the interactions between psychoactive drugs and thyroid function.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: cfardella@med.puc.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2020.01.003>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2019 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

La indemnidad funcional del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (HPT), permite producir las hormonas tiroideas (HT) necesarias para mantener el normal funcionamiento de prácticamente todos los órganos¹, por lo que su alteración genera sintomatología variada, incluyendo síntomas neuropsiquiátricos² (ver tabla 1).

El objetivo de esta revisión amplia de la literatura es describir el impacto de las HT en el sistema nervioso central (SNC), la asociación clínica y epidemiológica entre patología tiroidea y psiquiátrica, el uso de HT como psicofármaco y el impacto que tienen los psicofármacos sobre el normal funcionamiento de las HT.

HORMONAS TIROIDEAS EN EL SNC

La función tiroidea participa en la modulación de la sintomatología anímica y/o ansiosa, si bien los mecanismos no son del todo claros, es sabido que la función tiroidea participa en una amplia gama de actividades orientadas al desarrollo y maduración cerebral. Estos mecanismos pueden resumirse en: Acción genómica vía *Thyroid Hormone Response Elements (TRE)*, modulación de receptores alfa y beta adrenérgicos postsinápticos, modulación de la concentración de serotonina intracerebral y regulación de estados proinflamatorios.

Respecto a la acción genómica vía TRE, las HT actúan en TRE presentes en zonas regulatorias en amígdala, hipocampo y otras áreas de control emocional, modulando la expresión génica de al menos cinco familias de proteínas^{1,3} tales como proteínas de mielina, neurotrofinas, factores de transcripción, reguladores de *splicing* y proteínas involucradas en vías de señal intracelular. También actúan regulando la actividad de yodotironina deiodinasa tipo 2 en células gliales⁴.

El segundo mecanismo corresponde a la modulación del número de receptores alfa y beta adrenérgicos postsinápticos, tanto en corteza cerebral como en cerebelo, modulando la

respuesta noradrenérgica. De esta forma, en el hipotiroidismo la disminución de receptores adrenérgicos podría explicar la hipoactividad neuronal y con ello los efectos en la esfera anímica y cognitiva asociados a esta enfermedad⁵.

Un tercer mecanismo es la modulación de la concentración de serotonina intracerebral⁶ observado en estudios en animales, en que la administración tanto aguda como crónica de T3 induce un aumento en la neurotransmisión serotoninérgica, mediante disminución de la sensibilidad de autoreceptores 5-HT1A en el área del rafe, y a un incremento de la sensibilidad del receptor 5-HT2⁷. En seres humanos se ha podido establecer una correlación positiva entre niveles plasmáticos de serotonina y la concentración circulante de T3⁸. Por otra parte, se ha demostrado que la serotonina cerebral disminuye en el hipotiroidismo y aumenta en el hipertiroidismo⁷. Además, se ha demostrado que una disminución de serotonina intracerebral determina un aumento en la concentración de TRH (*thyrotropin releasing hormone*), que secundariamente se traduce en una elevación de HT, que a su vez determinan un aumento de serotonina, completándose de esta forma un mecanismo de *feedback* entre tiroides y SNC en lo que respecta a serotonina intracerebral (Figura 1).

Finalmente, se ha descrito que la terapia con levotiroxina conduciría a una disminución significativa de citoquinas inflamatorias, lo cual a su vez estaría asociado a mejoría clínica⁹.

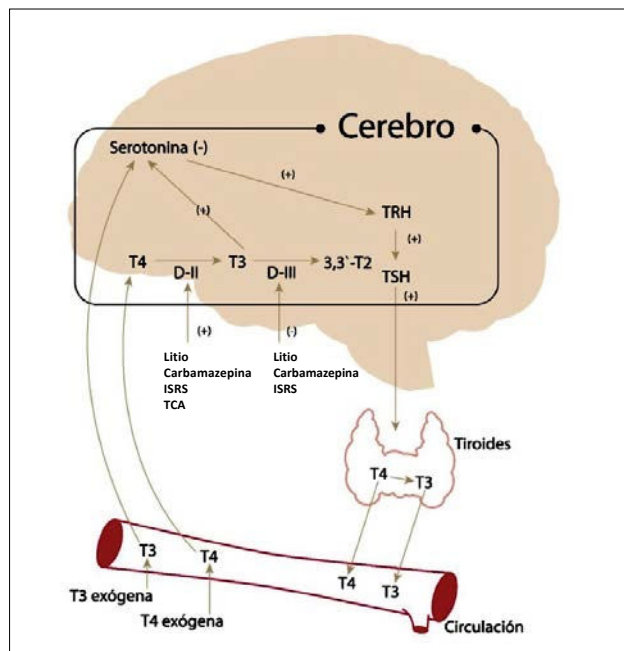
RELACIÓN ENTRE FUNCIÓN TIROIDEA Y TRASTORNOS DEL ÁNIMO

La ausencia de síntomas patognomónicos que orienten al clínico en el diagnóstico diferencial entre enfermedad tiroidea y trastorno psiquiátrico, debiera hacer rutinaria la evaluación de función tiroidea en todo paciente que consulta por patología anímica. Nuestro grupo identificó que un 10% de los consultantes a un centro de atención psiquiátrica ambulatoria chileno por depresión y crisis de pánico, presentaban hipotiroidismo, afectando principalmente a mujeres en edad laboral¹⁰.

Tabla 1. Manifestaciones neuropsiquiátricas asociadas a disfunción tiroidea

Hipertiroidismo	Hipotiroidismo
Ansiedad y nerviosismo	Impedimento cognitivo (memoria)
Inestabilidad emocional	Enlentecimiento psicomotor
Inquietud	Desorientación subjetiva
Pérdida de concentración	Ánimo deprimido
Disminución de la libido	Ansiedad
Crisis vasomotoras	Confusión
Depresión (en el anciano)	Psicosis
Hipomanía o manía	Hipomanía o manía

Figura 1. Interacción de serotonina cerebral y hormonas tiroideas



La disminución de serotonina activa el eje Hipotálamo-Hipófisis-Tiroides e incrementa la producción de T3, que a su vez incrementa los niveles de serotonina intracerebral. Se muestran además la acción de enzimas desiodasas y los fármacos que actúan sobre ella. DII y DIII corresponde a desiodasas II y III. 3,3-T2 es diiodotironina. (Adaptado de Kirkegaard y faber 1998 con autorización de autores.)

Reportes de otros países comunican frecuencias similares, en un rango entre 8 y 17%¹¹. La mayor parte de estos cuadros corresponden a hipotiroidismo subclínico, el cual se caracteriza por ausencia o escasos signos clásicos de hipofunción tiroidea, niveles de hormona estimuladora de tiroides (TSH) inmediatamente por sobre la norma¹² y molestias anímicas como principal manifestación.

Por otra parte, un metaanálisis que incluyó 21 estudios, evidenció un riesgo de depresión en adultos con hipotiroidismo subclínico casi 2,5 veces mayor a lo observado en eutiroideos¹. Esta asociación afecta transversalmente a diversos segmentos etáreos, tanto en mayores de 50 años¹⁴, como en menores de 60 años¹⁵. Por otra parte, independiente de la función tiroidea, el sólo hecho de presentar Tiroiditis de Hashimoto se asocia a cuadros depresivos¹⁶.

La patología tiroidea impacta negativamente en las tasas de respuesta a tratamiento antidepressivo. Se ha observado mayor prevalencia de patología tiroidea en sujetos que han experimentado una pobre o nula respuesta a tratamiento psicofarmacológico. En nuestro trabajo del año 2004, el diagnóstico de hipotiroidismo llegó a duplicarse en pacientes no respon-

dedores, alcanzando cifras cercanas al 25% de la muestra¹⁷, lo que se correlaciona con lo reportado internacionalmente, llegando a un 52% de hipotiroidismo en pacientes con depresión refractaria¹⁸. La muy alta frecuencia de disfunción tiroidea en pacientes refractarios a tratamiento con psicofármacos, o que recaen después de una buena respuesta inicial, debiera hacer mandatorio evaluar o reevaluar su función tiroidea.

Sugerimos por lo tanto, la determinación de TSH ultrasensible, hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos al ingreso y luego anual en pacientes con patología depresiva, las cuales deberían repetirse periódicamente cada 6 meses en el seguimiento de pacientes en mayor riesgo de desarrollar enfermedad tiroidea: antecedentes de enfermedad tiroidea familiar, episodios depresivos refractarios, uso de litio y antipsicóticos (ver secciones posteriores), u otras drogas, como amiodarona, de reconocida acción antitiroidea. En casos de refractariedad, síndromes depresivos de rápida progresión y severidad o historia de autoinmunidad, se sugiere repetir y complementar con anticuerpos antitiroideos y ecografía.

USO DE HORMONA TIROIDEA EN PSIQUIATRÍA

Es fundamental para la salud mental de todo paciente el mantener una función tiroidea estable y normal, especialmente en situaciones de mayor demanda y gasto energético, tales como embarazo, lactancia y enfermedades crónicas. Es por esta razón, que el uso de hormona tiroidea en pacientes con trastornos del ánimo tiene múltiples indicaciones, abarcando desde aquellos pacientes con depresión e hipotiroidismo, hasta el uso de hormona tiroidea en pacientes eutiroideos.

Uso de hormona tiroidea en depresión comórbida con hipotiroidismo

Como principio general, en pacientes con patología psiquiátrica los controles de la función tiroidea debieran ser más frecuentes que los realizados en pacientes sin patología psiquiátrica. Esto obedece a que los pacientes depresivos parecen ser más sensibles a pequeñas modificaciones en el nivel de HT circulante y a las posibles interacciones entre psicofármacos y la biosíntesis y metabolización de hormonas tiroideas. En pacientes que no presentan una disfunción tiroidea, la presencia de bocio o títulos elevados de anticuerpos anti-tiroideos debe considerarse un elemento importante en su evaluación, tanto por el riesgo de desarrollar una alteración en la función tiroidea como por su relación independiente con la patología psiquiátrica^{16,17}.

La normalización de TSH debiera seguir criterios más estrictos que aquellos usados en el tratamiento de sujetos sin patología psiquiátrica. Actualmente se acepta la propuesta de Haggerty, que postula mantener en los pacientes con enfermedad tiroidea

y trastorno psiquiátrico niveles de TSH bajo 3.0mUI/ml y no de 5.0mUI/ml, como se propone en población general¹⁹. Esto, dado por la distribución no normal de TSH en población general, con 90-95% de la población bajo 2.5mUI/ml. Así, un porcentaje significativo de pacientes pueden presentar sintomatología de hipotiroidismo leve, asociada al cuadro depresivo²⁰, ya que en las primeras etapas del hipotiroidismo el SNC sería más sensible que órganos periféricos, dando manifestaciones más precoces.

Uso de hormona tiroidea en depresión monopolar eutiroida

A modo de definición, las HT se pueden usar como un acelerador de la respuesta a psicofármacos (en conjunto con un antidepresivo para promover una respuesta más rápida al comienzo del tratamiento), o como potenciador (adicionar hormona tiroidea a un paciente en tratamiento que ha respondido de manera parcial o nula)²¹.

Como estrategia general, se sugiere su uso como potenciador en pacientes con depresión refractaria, buscando llegar a TSH < 2mUI/ml utilizando 50 µg/día de T4 ó 25 µg/día de T3, incrementando semanalmente según respuesta, con posibilidad de llegar a TSH cercana a 1mUI/ml en caso de no observar respuesta antidepressiva adecuada²⁰. Habría una asociación entre niveles bajos de TSH y una mejor respuesta antidepressiva de inhibidores de recaptura de serotonina lo que sustentaría esta práctica clínica²². Sin embargo, su uso como acelerador de respuesta antidepressiva, que pudiera ser útil en casos con marcada anergia e inhibición psicomotora, es una estrategia poco explorada y validada por la literatura.

Respecto del uso de T4, un estudio abierto de muy bajo tamaño muestral evidenció que dosis suprafisiológicas de T4 (250-600 µg/día), son efectivas y bien toleradas cuando se agregan al tratamiento con antidepresivos o estabilizadores del ánimo en depresión refractaria²³. Un hecho interesante de resaltar es que, en estos pacientes sometidos a dosis suprafisiológicas de T4, la aparición de efectos adversos es muy escasa o nula, a diferencia de lo que ocurre en pacientes con enfermedad tiroidea clásica, y los signos de hipertiroidismo están ausentes en la mayor parte de los pacientes^{23,24}, incluso con el uso de largo plazo. Estudios de moderada calidad muestran que no hay efecto cardiovascular significativo en el uso prolongado (>2 años) de supradosis de L-T4 (dosis promedio 463mcg/día)²⁵.

Otros eventos adversos son la elevación de transaminasas y pérdida de masa ósea, especialmente deletéreo en mujeres posmenopáusicas que ya pueden tener disminución de su contenido mineral óseo.

Respecto al uso de T3, estudios clínicos randomizados doble

ciego, controlados por placebo, han demostrado que T3 es efectiva como potenciador en dosis de 25 a 50µg/día, incrementados de a 25ug/día por semana, por plazos de prueba de 2 a 8 semanas, con mayor efectividad en sujetos con niveles pre estudio más bajos de T3 y con disminución de TSH post intervención²⁶. El beneficio de T3 como estrategia de aceleración presenta evidencia contradictoria, ya que depende de la dosis del ISRS utilizada²⁷. Se encontró beneficio en un estudio con dosis media de 100mg de sertralina, pero ausencia de beneficio en un estudio con dosis promedio de 144.7mg de sertralina, ambos estudios comparables en población y estrategia de medición de sintomatología. Se podría concluir que para dosis moderadas en rango terapéutico de sertralina, la potenciación con T3 es efectiva, beneficio que se pierde al subir a dosis altas en rango útil, posiblemente explicado por la farmacodinamia de sertralina, que a dosis incrementales involucra receptores dopaminérgicos y sigma. Nuestro equipo, en un caso excepcional con respuesta nula a múltiples tratamientos antidepressivos, demostró efectividad y buena tolerancia con dosis suprafisiológicas de T3²⁸.

El beneficio de T3 ha sido establecido y ampliamente discutido en el estudio STAR-D realizado por el *National Institute of Mental Health (NIMH)* de EE.UU., estudio con un diseño naturalístico secuencial randomizado realizado con pacientes con depresión moderada atendidos en centros ambulatorios. Se evaluó la tasa de respuesta antidepressiva de pacientes que comenzaron usando citalopram y ante refractariedad, cambio a psicoterapia u otro antidepresivo (sertralina, venlafaxina, bupropion) y en caso de nuevamente no responder, una tercera etapa de potenciación con T3 o litio. En este tercer nivel, un 24,7 % de los pacientes alcanzaron remisión significativa a las 6,6 semanas de tratamiento con T3, tratamiento que fue superior a litio en tolerabilidad, no así en eficacia ni tiempo de respuesta²⁹.

El uso de terapia combinada de T3 + T4 no parece tener ventajas sobre el uso de monoterapia con T4 en el control de los síntomas ansiosos, depresivos o cognitivos, de acuerdo a lo reportado por estudios de baja calidad y no orientados a población depresiva propiamente tal, así su uso depende de la clínica y se reserva para pacientes con sospecha de falla en la conversión periférica de T4^{30,31}.

Uso de HT en Depresión bipolar

Se ha reportado que bajos niveles de T4 libre en pacientes con trastorno afectivo bipolar (TAB) se asocian a mayor frecuencia de episodios y mayor severidad de los mismos durante la fase de profilaxis con litio. En pacientes con TAB, se ha observado mayor prevalencia de alteraciones tiroideas y mayor frecuencia de autoanticuerpos contra peroxidasa tiroidea (TPO), lo que contribuye síntomas depresivos. Finalmente, un alto porcen-

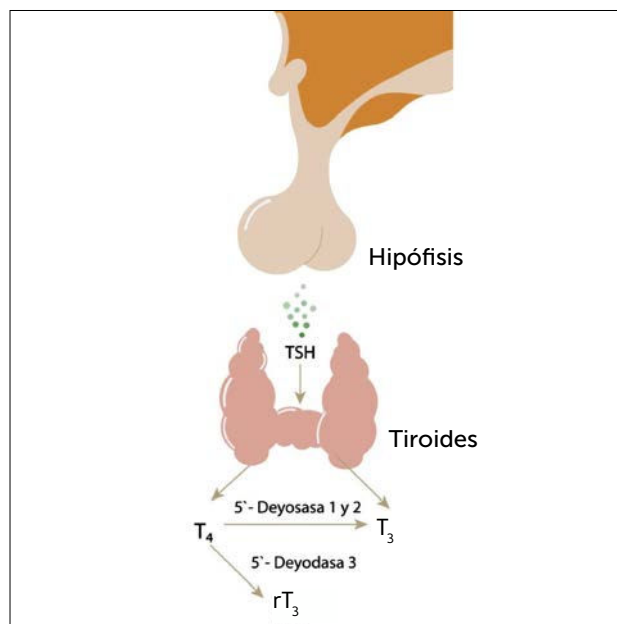
taje de pacientes en tratamiento con litio desarrollan hipotiroidismo durante su tratamiento, lo que impacta en la respuesta clínica y severidad de los episodios (ver siguiente sección)³².

Lamentablemente, la evidencia es heterogénea y escasa, por lo que las recomendaciones clínicas tienen bajo nivel de evidencia. Es una recomendación de experto considerar HT en casos de: TAB ciclorador rápido (que afecta al 10-15% de los pacientes con TAB) y en depresión bipolar refractaria a tratamiento. Se recomienda partir con T4 100mcg/día y aumentar de a 100mcg/día por semana según respuesta, con dosis máxima de 300mcg/día^{32,33}.

HORMONAS TIROIDEAS Y PSICOFÁRMACOS

Psicofármacos y hormonas tiroideas poseen mecanismos de acción comunes. Ambos pueden modular el número de receptores postsinápticos y la concentración de serotonina intracerebral⁷, mecanismos que eventualmente podrían potenciarse. Por otra parte, varios fármacos psicotrópicos pueden interferir con la fisiología tiroidea, como resultado de sus acciones en diferentes niveles de la síntesis de hormonas tiroideas³⁴. Dado que los pacientes con patología mental, frecuentemente tienen indicado uno o más fármacos psicotrópicos, se hace relevante la comprensión de los efectos adversos que éstos fármacos pueden tener sobre el funcionamiento tiroideo (ver Tabla 2 y Figura 1 y 2).

Figura 2. Desiodasas y Hormonas Tiroideas



La TSH estimula a la glándula tiroides para que secrete las hormonas tiroideas (10 veces más T4 que T3). A nivel periférico (principalmente hepático y renal), la 5' deiodasa 1 y 2 convierte la T4 en T3, que es la hormona biológicamente activa. La conversión periférica da cuenta del 80% de la T3 disponible. Por otra parte, la T4 también se puede convertir en T3r, que no tiene actividad biológica, por desiodación mediada por la 5' deiodasa 3.

TSH: Hormona estimulante de tiroides (por sus siglas en inglés), T4: Tetraiodotironina o tiroxina, T3: Triiodotironina, T3r: Triiodotironina reversa.

Tabla 2. Efecto de diferentes psicotrópicos sobre la función tiroidea

	T4 y T4L	T3 y T3L	TSH	Hipotiroidismo	Hipertiroidismo	Autoinmunidad
Fenotiazinas	↓, ↔	?	↑ ↔	++	+/-	++
Otros antipsicóticos de primera generación	↓ ↔	↓ ↔	↑ ↔	+/-	?	+
Antipsicóticos de segunda generación	↓ ↔	↓ ↔	↑ ↔	+	-	?
Antidepresivos tricíclicos	↓ ↔	↑ ↔	↓ ↔	++	-	-
Antidepresivos ISRS y otros	↑, ↓, ↔	↑, ↓, ↔	↑, ↓, ↔	+/-	-	-
Litio	↑, ↓, ↔	↑, ↓, ↔	↑ ↔	+++	+	+/-
Carbamazepina	↓ ↔	↓ ↔	↔	+/-	-	-
Ac. Valproico	↑, ↓, ↔	↑, ↓, ↔	↔	+/-	-	-
Benzodiazepinas	↔	↔	↔	-	-	-
Opiáceos	↑ ↔	↑ ↔	↔	-	-	-
B-Bloqueantes	↑ ↔	↓ ↔	↔	-	-	-
Estimulantes (metilfenidato y atomoxetina)	↑, ↓, ↔	↑, ↓, ↔	↑ ↔	?	?	+/-

↑: aumenta; ↓: disminuye; ↔: mantiene

Rojo: Alteración más probable, con evidencia consistente; Naranja: Alteración más probable, con evidencia más débil o controversial.

Adaptado de Bou & Richa (2011) y Quiroz et. al. (2004) con permiso de los autores.

Efecto de fármacos antipsicóticos sobre la función tiroidea:

Se ha descrito que los antipsicóticos de primera generación fenotiazínicos (Ej: clorpromazina, tioridazina y flufenazina), como grupo, interfieren directa y significativamente con la captura de yodo por las células tiroideas, un efecto que tendría relación con la formación de complejos yodo-fenotiazina, dependiente de la constante de formación (K_c) de cada fármaco³⁵, además de un efecto inmunogénico sobre el tejido tiroideo, con eventual tiroiditis iatrogénica. Las fenotiazinas también pueden afectar al eje HPT mediante la disminución de la sensibilidad a la respuesta de TSH a TRH, por inhibición de receptores alfa adrenérgicos, sin alterar los niveles de TSH basal³⁶. Por otra parte, algunos antipsicóticos de segunda generación bajan los niveles de T4L, en particular olanzapina y quetiapina, pero no así risperidona o aripiprazol, lo que evidencia la compleja diversidad en la farmacodinamia que se observa dentro de esta familia de fármacos³⁷.

Efecto de fármacos antidepresivos sobre la función tiroidea:

La interferencia de fármacos antidepresivos como tricíclicos (TCA) e ISRS es conocida^{38,39}. El efecto más constante es la disminución de los valores de T4 total y de la fracción libre⁴⁰, este efecto sería mayor en quienes presentan mejor respuesta terapéutica, posiblemente por potenciación en las enzimas dehidrogenasa I y II, encargadas de convertir T4 en T3⁴¹. Por otra parte, se ha observado que litio, carbamazepina y fluoxetina disminuyen la actividad de la dehidrogenasa III, encargada de metabolizar T3 a T2; aumentando aún más los niveles de T3⁴¹ (Figura 1 y 2). Lamentablemente esto último es conflictivo en la literatura, ya que hay reportes de disminución tanto de T4 como de T3 asociado al uso de ISRS, pero sin cambios en los niveles de TSH²².

En específico, los TCA pueden alterar las HT tanto por efectos periféricos como centrales. A nivel periférico, dependiendo de su K_c , desactivan las moléculas de yodo por reacciones de complejación (en especial desipramina, imipramina o clomipramina)³⁵. Pueden desactivar la enzima peroxidasa tiroidea, mediante la formación de enlaces covalentes con el grupo hemo, necesaria para la oxidación de yoduro a yodo y la transformación de tiroglobulinas hasta tironinas activas (T4 y T3)³⁹, lo que puede alterar los niveles de T4, sin afección de los niveles de TSH. A nivel central, se ha demostrado que los desipramina pueden alterar el eje HPT, llevando a un estado hipotiroideo, con reducción de los niveles tanto de T4L como TSH⁴².

Antidepresivos no-ISRS como mirtazapina, reboxetina, venlafaxina y hierba de San Juan, presentan alteraciones poco claras y contradictorias de T3, T4 y TSH por lo que no es posible realizar conclusiones que modifiquen la práctica clínica⁴³⁻⁴⁵.

Dado que las implicancias clínicas de los antidepresivos sobre la función tiroidea son poco claras, no se recomienda de regla el monitoreo de HT en todos los usuarios de antidepresivos, más allá de la recomendación básica aplicada a los pacientes con depresión.

Efecto del litio sobre la función tiroidea

Probablemente el litio es el fármaco más conocido y estudiado respecto de sus efectos adversos sobre la función tiroidea y el eje HPT³⁹. Dentro de los mecanismos de acción descritos están: competición por el transporte de yodo, la inhibición de la liberación de T4 desde la glándula tiroidea a la circulación, la inhibición de la actividad de la dehidrogenasa tipo 1 (conversión periférica de T4 a T3), inducción secundaria de la secreción de TSH desde la glándula pituitaria y activación de anticuerpos antitiroideos con desarrollo de tiroiditis⁴⁶. Algunas de estas alteraciones, como la inhibición en la liberación de T4, ocurren ya desde la primera semana de uso.

Como consecuencia de estas alteraciones, se puede desarrollar:

- Hipotiroidismo subclínico y clínico: 10–20% de los usuarios de litio, principalmente en mujeres o en personas con autoinmunidad tiroidea previa, y se puede desarrollar tan rápido como algunas semanas desde el inicio del fármaco hasta los dos primeros años de tratamiento³⁹.
- Bocio: especialmente en mujeres, hasta en 40% de usuarios de litio entre 1 y 5 años, y hasta un 50% en aquellos que se han tratado por más de 10 años⁴⁷, pero puede surgir desde el primer mes de tratamiento. Se ha estimado una incidencia de bocio de 4% por año de uso de litio⁴⁸.
- Hipertiroidismo es la complicación menos frecuente, con mayor probabilidad tras varios años de uso de litio⁴⁹ y se relacionaría con bocio tóxico nodular y tiroiditis silente. La incidencia de tiroiditis silente asociada a uso de litio se ha estimado en aproximadamente en 1,3 casos por 1000 personas/año, mientras que tirotoxicosis asociada a litio en 2,7 casos por 1.000 personas/año, que de todas formas serían más elevadas que en la población general de 0,03 a 0,28 y 0,8 a 1,2 por 1.000 personas/año, respectivamente⁵⁰. El hipertiroidismo también se podría manifestar tras la suspensión de la terapia con litio, el mecanismo implicado guardaría relación con el “enmascaramiento” de un hipertiroidismo subyacente por inhibición sostenida de la liberación de hormona tiroidea al torrente sanguíneo mientras se usa el fármaco⁵¹.

Se recomienda con amplio acuerdo, que los pacientes tratados con litio cuenten con una evaluación previa de la función tiroidea, así como su monitoreo posterior en forma regular, con seguimiento inicialmente semestral por al menos un año y posteriormente según clínica, con un control mínimo anual.

Efecto de otros psicofármacos sobre la función tiroidea

La carbamazepina puede reducir los niveles de HT mediante la inducción de enzimas hepáticas que aceleran la metabolización, determinando una caída en los niveles de T4 y T3, tanto total como de sus fracciones libres. Sin embargo, la disminución de la concentración de HT no va acompañada de un efecto sobre el eje HPT con incremento paralelo de la TSH, especulándose un efecto central de carbamazepina impidiendo la elevación de esta hormona⁵².

El ácido valproico parece tener un efecto mucho menos homogéneo sobre la función tiroidea, mostrando elevaciones, disminuciones o incluso normalidad de los niveles de HT asociados a su uso⁵³. Las benzodiacepinas, opioides de sustitución (Metadona), B-bloqueantes no selectivos (Propranolol) y anticolinérgicos (Orfenadrina) también pueden presentar alteraciones en los niveles de T3 y T4, pero sin efectos sobre los niveles de TSH ni claras implicancias clínicas³⁹ (Tabla 2).

En suma, más allá de los clásicos y conocidos efectos del Litio sobre la función tiroidea, existen varios fármacos menos conocidos por su injerencia sobre la homeostasis de ésta glándula y el eje HPT. En particular, además del litio, tanto psiquiatras como endocrinólogos, deberíamos tener

en mente la relevancia de los antipsicóticos, en especial de las fenotiazinas, como causa probable de hipotiroidismo iatrogénico, e incorporar medidas de monitorización en aquellos pacientes que usen este tipo de fármacos, en especial mujeres.

CONCLUSIÓN

La relación entre función tiroidea y trastornos del ánimo es estrecha, significativa y con alto impacto en la clínica. La importancia del diagnóstico precoz de una disfunción tiroidea tiene implicancias sustanciales en el manejo y, por lo tanto, puede modificar conducta, previniendo cuadros refractarios, prolongados y de difícil manejo, con la consecuente mejoría en la calidad de vida de nuestros pacientes. Asimismo, puede llevar aparejada una disminución en el número y dosis de psicofármacos utilizados, con reducción de costos y consecuencias en otros aspectos médicos relevantes en el manejo de patologías crónicas, como una mejoría de los parámetros lipídicos y de potenciales alteraciones cardiovasculares, y otras anomalías que suelen estar asociadas a la enfermedad tiroidea¹². Con esto, estamos integrando la totalidad de la problemática de nuestros pacientes, realizando una medicina centrada en la persona y no en los síntomas.

Declaración de conflicto de interés

Autores declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev.* 2001;81(3):1097-142.
2. Bauer M, Szuba MP, P W. Psychiatric and Behavioral Manifestations of Hyperthyroidism and Hypothyroidism. In: OM W, AJ R, editors. *Psychoneuroendocrinology: The Scientific Basis of Clinical Practice: American Psychiatric Press*; 2003
3. Carlson DJ, Strait KA, Schwartz HL, Oppenheimer JH. Thyroid hormone receptor isoform content in cultured type 1 and type 2 astrocytes. *Endocrinol.* 1996;137(3):911-7.
4. Stepien BK, Huttner WB. Transport, Metabolism, and Function of Thyroid Hormones in the Developing Mammalian Brain. *Front. Endocrinol.* 2019;10:209.
5. Bilezikian JP, Loeb JN. The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on alpha- and beta-adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness. *Endocr rev.* 1983;4(4):378-88.
6. Kirkegaard C, Faber J. The role of thyroid hormones in depression. *Eur J Endocrinol.* 1998;138(1):1-9.
7. Bauer M, Heinz A, Whybrow PC. Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain. *Mol Psychiatry.* 2002;7(2):140-56.
8. Cleare AJ, McGregor A, O'Keane V. Neuroendocrine evidence for an association between hypothyroidism, reduced central 5-HT activity and depression. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43(6):713-9.
9. Tayde PS, Bhagwat NM, Sharma P, Sharma B, Dalwadi PP, Sonawane A, et al. Hypothyroidism and Depression: Are Cytokines the Link?. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(6):886-92.
10. Fardella C, Gloger S, Figueroa R, Santis R, Gajardo C, Salgado C, et al. High prevalence of thyroid abnormalities in a Chilean psychiatric outpatient population. *J Endocrinol Invest.* 2000;23(2):102-6.
11. Gold MS, Pottash AL, Extein I. Hypothyroidism and depression. Evidence from complete thyroid function evaluation. *JAMA.* 1981;245(19):1919-22.
12. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2001;345(4):260-5.
13. Loh HH, Lim LL, Yee A, Loh HS. Association between subclinical hypothyroidism and depression: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2019;19(1):12.
14. Tang R, Wang J, Yang L, Ding X, Zhong Y, Pan J, et al. Subclinical Hypothyroidism and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:340.
15. Zhao T, Chen BM, Zhao XM, Shan ZY. Subclinical hypothyroidism and depression: a meta-analysis. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):239.
16. GiynasAyhan M, Uguz F, Askin R, Gonen MS. The prevalence of depression and anxiety disorders in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis:

- a comparative study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36(1):95-8.
17. Gloger S, Fardella C, Santis R, Bitran J. Relevance of the thyroid function assessment in psychiatric patients. *Rev Med Chil*. 1997;125(11):1351-6.
18. Howland RH. Thyroid dysfunction in refractory depression: implications for pathophysiology and treatment. *J Clin Psychiatry*. 1993;54(2):47-54.
19. Haggerty JJ, Jr., Prange AJ, Jr. Borderline hypothyroidism and depression. *Annu Rev Med*. 1995;46:37-46.
20. Cohen BM, Sommer BR, Vuckovic A. Antidepressant-Resistant Depression in Patients With Comorbid Subclinical Hypothyroidism or High-Normal TSH Levels. *Am J Psychiatry*. 2018;175(7):598-604.
21. Altshuler LL, Frye MA, Gitlin MJ. Acceleration and augmentation strategies for treating bipolar depression. *Biol Psychiatry*. 2003;53(8):691-700.
22. Gitlin M, Altshuler LL, Frye MA, Suri R, Huynh EL, Fairbanks L, et al. Peripheral thyroid hormones and response to selective serotonin. *J Psychiatry Neurosci*. 2004;29(5):383-6.
23. Bauer M, Hellweg R, Graf KJ, Baumgartner A. Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine. *Neuropsychopharmacology*. 1998;18(6):444-55.
24. Bauer M, Priebe S, Berghofer A, Bschor T, Kiesslinger U, Whybrow PC. Subjective response to and tolerability of long-term supraphysiological doses of levothyroxine in refractory mood disorders. *J Affect Disord*. 2001;64(1):35-42.
25. Pilhatsch M, Berghofer A, Mayer-Pelinski R, Berghofer G, Ricken R, Mockel M, et al. Long-term treatment with supraphysiologic doses of levothyroxine in treatment-refractory mood disorders - A prospective study of cardiovascular tolerability. *J Affect Disord*. 2018;238:213-7.
26. Cooper-Kazaz R, Apter JT, Cohen R, Karagichev L, Muhammed-Moussa S, Grupper D, et al. Combined treatment with sertraline and liothyronine in major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(6):679-88.
27. Garlow SJ, Dunlop BW, Ninan PT, Nemeroff CB. The combination of triiodothyronine (T3) and sertraline is not superior to sertraline monotherapy in the treatment of major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2012;46(11):1406-13.
28. Fardella CE, Artigas RA, Gloger S, Jimenez M, Carvajal CA, Krall PM, et al. Refractory depression in a patient with peripheral resistance to thyroid hormone (RTH) and the effect of triiodothyronine treatment. *Endocrine*. 2007;31(3):272-8.
29. Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Thase ME, McGrath PJ, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(9):1519-30; quiz 665.
30. Sawka AM, Gerstein HC, Marriott MJ, MacQueen GM, Joffe RT. Does a combination regimen of thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4551-5.
31. Clyde PW, Harari AE, Getka EJ, Shakir KM. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(22):2952-8.
32. Bauer M, Dinan T. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and hypothalamic-pituitary-thyroid axis and their treatment impact. In: Aysegül Yildiz, Pedro Ruiz, Nemeroff CB, editors. *The Bipolar Book: History, Neurobiology, and Treatment*; Oxford University Press; 2015.
33. Parmentier T, Sienaert P. The use of triiodothyronine (T3) in the treatment of bipolar depression: A review of the literature. *J Affect Disord*. 2018;229:410-4.
34. Bunevicius R, Prange AJ, Jr. Thyroid disease and mental disorders: cause and effect or only comorbidity? *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23(4):363-8.
35. Sauvage MF, Marquet P, Rousseau A, Raby C, Buxeraud J, Lachatre G. Relationship between psychotropic drugs and thyroid function: a review. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1998;149(2):127-35.
36. Lamberg BA, Linnoila M, Fogelholm R, Olkinuora M, Kotilainen P, Saarinen P. The effect of psychotropic drugs on the TSH-response to thyroliberin (TRH). *Neuroendocrinology*. 1977;24(2):90-7.
37. Vedal TSJ, Steen NE, Birkeland KI, Dieset I, Reponen EJ, Laskemoen JF, et al. Free thyroxine and thyroid-stimulating hormone in severe mental disorders: A naturalistic study with focus on antipsychotic medication. *J Psychiatr Res*. 2018;106:74-81.
38. De Carvalho GA, Bahls SC, Boeving A, Graf H. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on thyroid function in depressed patients with primary hypothyroidism or normal thyroid function. *Thyroid*. 2009;19(7):691-7.
39. Bou Khalil R, Richa S. Thyroid adverse effects of psychotropic drugs: a review. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(6):248-55.
40. Kusalic M, Engelsmann F, Bradwejn J. Thyroid functioning during treatment for depression. *J Psychiatry Neurosci*. 1993;18(5):260-3.
41. Baumgartner A, Campos-Barros A, Gaio U, Hessenius C, Frege I, Meinhold H. Effects of lithium on thyroid hormone metabolism in rat frontal cortex. *Biol Psychiatry*. 1994;36(11):771-4.
42. Joffe RT, Singer W. The effect of tricyclic antidepressants on basal thyroid hormone levels in depressed patients. *Pharmacopsychiatry*. 1990;23(2):67-9.
43. Gambi F, De Berardis D, Sepede G, Campanella D, Galliani N, Carano A, et al. Effect of mirtazapine on thyroid hormones in adult patients with major depression. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005;18(4):737-44.
44. Eker SS, Akkaya C, Sarandol A, Cangur S, Sarandol E, Kirli S. Effects of various antidepressants on serum thyroid hormone levels in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(4):955-61.
45. Ferko N, Levine MA. Evaluation of the association between St. John's wort and elevated thyroid-stimulating hormone. *Pharmacotherapy*. 2001;21(12):1574-8.
46. Terao T, Oga T, Nozaki S, Ohta A, Otsubo Y, Yamamoto S, et al. Possible inhibitory effect of lithium on peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine: a prospective study. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995;10(2):103-5.
47. Perrild H, Hegedus L, Bastrup PC, Kayser L, Kastberg S. Thyroid function and ultrasonically determined thyroid size in patients receiving long-term lithium treatment. *Am J Psychiatry*. 1990;147(11):1518-21.
48. Bauer M, Blumentritt H, Finke R, Schlattmann P, Adli M, Baethge C, et al. Using ultrasonography to determine thyroid size and prevalence of goiter in lithium-treated patients with affective disorders. *J Affect Disord*. 2007;104(1-3):45-51.
49. Chow CC, Cockram CS. Thyroid disorders induced by lithium and amiodarone: an overview. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev*. 1990;9(4):207-22.
50. Miller KK, Daniels GH. Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55(4):501-8.
51. Lazarus JH. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(6):723-33.
52. Simko J, Horacek J. Carbamazepine and risk of hypothyroidism: a prospective study. *Acta Neurol Scand*. 2007;116(5):317-21.
53. Isojarvi JI, Turka J, Pakarinen AJ, Kotila M, Rattya J, Myllyla VV. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42(7):930-4.