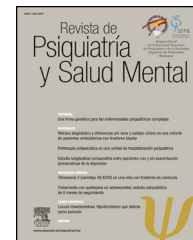


Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



REVISIÓN

¿Cuál es la relevancia real y el manejo de las principales alteraciones tiroideas en los pacientes bipolares?

Pilar Sierra^{a,*}, Rosa Cámara^b, Helena Tobella^c y Lorenzo Livianos^a

^a Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario La Fe, Facultad de Medicina, Valencia, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^c Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

Recibido el 3 de mayo de 2013; aceptado el 26 de julio de 2013

Disponible en Internet el 24 de enero de 2014

PALABRAS CLAVE

Litio;
Tiroides;
Hipotiroidismo;
Trastorno bipolar;
Bocio;
Hipertiroidismo;
Autoinmunidad
tiroidea

KEYWORDS

Lithium;
Thyroid;
Hypothyroidism;
Bipolar disorder;
Goitre;
Hyperthyroidism;
Thyroid
autoimmunity

Resumen Las alteraciones del funcionamiento de la glándula tiroidea influyen en la estabilidad afectiva repercutiendo negativamente en el curso clínico de la enfermedad bipolar. El principal estabilizador utilizado en este trastorno, las sales de litio, ejerce numerosos efectos sobre la fisiología del tiroides. La inhibición del recambio de la hormona tiroidea, que puede producirse con niveles terapéuticos de sales de litio, es el que tiene mayor relevancia clínica. Por otro lado, la disfunción tiroidea también parece ser más frecuente en pacientes bipolares no tratados con litio. Al margen de las numerosas complicaciones médicas y afectivas, también el sistema perceptivo o el cognitivo pueden verse afectados. De hecho, la presencia de una enfermedad tiroidea aumenta las tasas de trastorno obsesivo compulsivo, fobias, trastorno de pánico, trastorno depresivo mayor, ciclotimia o trastorno bipolar (TB). En casos de hipotiroidismo grave, la clínica puede ser semejante a una depresión melancólica o a una demencia.

Por ello, en la práctica clínica diaria, es importante conocer bien los efectos de las sales de litio sobre la función tiroidea. En esta revisión abordaremos las principales disfunciones tiroideas presentes en los pacientes bipolares, generadas o no por el tratamiento con sales de litio, y aportaremos una serie de recomendaciones para su manejo clínico.

© 2013 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

What is the real significance and management of major thyroid disorders in bipolar patients?

Abstract Thyroid dysfunction affects negatively emotional stability and worsens the clinical course of bipolar affective disorder. The main stabilizer used in this illness, lithium carbonate has numerous effects on the physiology of the thyroid, with the most significant being the inhibition of thyroid hormone release that may occur at therapeutic levels. These dysfunctions have also been reported most frequently in bipolar patients not undergoing treatment with lithium, and was not completely explained by the effects of this drug. Apart from the numerous medical complications and mood disturbances, the cognitive or perceptual system may also be

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sierrasanmiguel@hotmail.com (P. Sierra).

affected. In fact, the presence of thyroid disease increases the rates of obsessive compulsive disorder, phobias, panic disorder, major depressive disorder, cyclothymia, or bipolar disorder. In severe cases of hypothyroidism, the clinical symptoms and signs can be similar to a melancholic depression or dementia.

It is therefore important to know well all these possible complications in daily clinical practice. This review will cover the main thyroid dysfunctions present in bipolar patients, whether or not produced by treatment with lithium carbonate, and will provide a series of recommendations for clinical management.

© 2013 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Se ha encontrado una mayor prevalencia de alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo (HHT) en pacientes con trastornos del humor respecto a la población general¹. Sin embargo, en la mayoría de trabajos publicados se ha incluido un número importante de pacientes en tratamiento con litio o carbamacepina, aspecto que puede explicar la elevada prevalencia encontrada. En cualquier caso, la asociación entre trastorno bipolar (TB) y disfunción tiroidea no se explica completamente por los efectos de dichos fármacos. En un estudio realizado en bipolares no tratados previamente con estos estabilizadores se detectó un 9% de pacientes con hipofunción tiroidea, mientras que la tasa de hipotiroidismo primario en la población general alcanza el 3%².

Por otra parte, el hipotiroidismo puede mimetizar síntomas depresivos y, a su vez, algunos pacientes con trastornos afectivos responden favorablemente al tratamiento tiroideo coadyuvante. Por ello, algunos autores sugieren que estos enfermos podrían presentar anomalías en su metabolismo tiroideo no detectadas con los test estándares utilizados habitualmente³. De hecho, hasta un 90% de los pacientes con trastornos afectivos primarios tienen niveles de hormonas tiroideas en el rango eutiroideo⁴. La elevación de las concentraciones séricas de tiroxina (T4) total y libre con niveles de triyodotiroina (T3) normales es la alteración tiroidea más frecuente durante la fase depresiva de la enfermedad, en comparación con controles y sujetos sanos. El hecho de sufrir más episodios afectivos y mayor gravedad de la depresión durante el tratamiento con litio se ha asociado en algunos estudios con niveles bajos de T4 libre en pacientes bipolares⁵.

Los mecanismos que subyacen en la asociación entre patología tiroidea y trastornos afectivos siguen siendo inciertos. La hipótesis planteada es que podría deberse a la disrupción de los ritmos circadianos o a la disregulación de la sensibilidad del receptor catecolaminérgico asociada a la tiroiditis y tirotoxicosis⁶.

Por tanto, parece que las hormonas tiroideas modulan la gravedad y el curso de la depresión, más que jugar un papel patogénico específico. Esta hipótesis se ve reforzada por la relación encontrada en algunos estudios entre la función tiroidea y el curso clínico del TB, especialmente en los casos de ciclación rápida⁷.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Pubmed, Medline y Embase (1965-abril 2013). Los términos de búsqueda fueron: *bipolar disorder OR Lithium, Thyroid, Hypothyroidism, Goitre, Hyperthyroidism*. Al mismo tiempo se realizó una búsqueda manual y mediante las referencias de los artículos obtenidos se localizaron artículos adicionales. Se obtuvieron 578 estudios que cumplían los criterios de búsqueda. Se revisaron los abstract y finalmente se excluyeron 125 por no estar escritos en inglés o español o por tratar otra patología u objetivos.

El artículo se dividió en varios subapartados que aparecen a continuación.

Autoinmunidad tiroidea y sales de litio

El litio afecta a muchos aspectos de la inmunidad celular y humoral, tanto in vitro como in vivo, pero hay controversia sobre si es capaz de inducir autoinmunidad tiroidea por sí mismo. Se sabe que la afectación del tiroides por el litio puede ocurrir sin la presencia de autoinmunidad tiroidea, y que la prevalencia de los anticuerpos tiroideos específicos entre los pacientes tratados con litio varía en diferentes estudios. De hecho, hay 2 factores importantes, edad y sexo, que influyen sobre la incidencia de autoinmunidad tiroidea. Esta es mayor en mujeres y el rango de mayor riesgo es la edad mediana⁸.

Algunos estudios han encontrado una alta prevalencia de anticuerpos antitiroideos en pacientes con trastornos afectivos que reciben tratamiento con litio. Parece que esta sal puede acelerar el desarrollo de una tiroiditis existente, tal y como se evidencia por un incremento en la tasa de anticuerpos circulantes. Se supone que el litio no es capaz de estimular la producción de anticuerpos *de novo* en humanos, pero se ha demostrado que la administración de sales de litio se puede asociar con un aumento en la tasa de anticuerpos en pacientes que ya los tenían elevados al inicio del tratamiento⁹. Esta situación puede implicar un mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo mientras reciben este tratamiento. Sin embargo, el estudio de este tema es complejo dado que la prevalencia de los anticuerpos antiperoxidasa varía en función de la sensibilidad y especificidad del método de medición empleado, así como del sexo y de la edad, como ya se ha comentado. También

Tabla 1 Efectos del litio en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides

- Afecta la señal de transducción del inositol al interferir con su metabolismo. Principal mecanismo de acción para el tratamiento de la enfermedad bipolar
- Aumenta contenido de yodo intratiroideo
- Inhibe liberación de hormonas tiroideas
- Inhibe organificación, a dosis altas
- Inhibe de captación de yodo por tiroides
- Inhibe de la actividad ATPasa
- Inhibe la actividad adenilato-ciclase estimulada por TSH
- Inhibe enzimas intracelulares
- Altera la estructura de la tiroglobulina
- Inhibe la deydasa tipo I: inhibe el paso de T4 a T3
- Disminuye disponibilidad de T3 en sistema nervioso central
- Aumenta concentración de anticuerpos antitiroides en pacientes con autoinmunidad tiroidea previa

T4: tiroxina; T3: triyodotironina.

puede influir en la interpretación de resultados, el hecho de que se incluyan con más frecuencia en los estudios los individuos con enfermedad tiroidea conocida o aquellos con mayor riesgo de padecerla. Bocchetta et al. encontraron una elevación transitoria de los niveles de tirotrópina (TSH) en 116 pacientes bipolares en tratamiento con litio seguidos durante 2 años. También observaron que el riesgo de desarrollar hipotiroidismo era mayor en mujeres con anticuerpos antitiroides elevados y que la exposición al litio podía suponer un factor de riesgo adicional para estas pacientes¹⁰. Otros estudios no han encontrado una mayor prevalencia de anticuerpos antitiroides en pacientes afectivos tratados con litio en comparación con la población general, controles normales o controles con otros trastornos psiquiátricos¹¹.

También se ha hipotetizado que la enfermedad tiroidea autoinmune, con anticuerpos antiperoxidasa elevados como marcador, puede ser un potencial endofenotipo para el TB. La tiroiditis autoinmune se relaciona más con la vulnerabilidad genética a desarrollar TB que con el proceso de la enfermedad en sí.

En resumen, no está claro si el litio es el causante directo de la formación de anticuerpos tiroideos. Algunos estudios transversales muestran una mayor prevalencia de anticuerpos en los pacientes tratados con litio, hecho no confirmado en estudios más recientes. Otros trabajos muestran que el litio únicamente induce un pequeño aumento en el título de anticuerpos⁸. Esto sugeriría que la patogénesis del hipotiroidismo inducido por litio puede ser, tanto autoinmune, como mediada por la acción directa del litio sobre la secreción hormonal.

Efectos del litio en la fisiología tiroidea

Las sales de litio se concentran en el tiroides en niveles 3 o 4 veces mayores que en el plasma y sus efectos antitiroides están bien documentados (tabla 1) aunque los mecanismos responsables de los mismos son complejos. Inhiben, tanto los procesos celulares mediados por el AMP cíclico, como la acción de la enzima inositol monofosfatasa bloqueando así la vía del fosoinositol. Aunque estos 2 efectos explican las

alteraciones intracelulares, el mecanismo en su conjunto no se conoce por completo.

Además, las sales de litio están implicadas en la posible estabilización de los microtúbulos tiroideos, con la consecuente afectación del recambio de la hormona tiroidea, y en la inhibición de la transformación de T4 a T3 en la periferia y en las neuronas. También altera la estructura de la tiroglobulina, y puede provocar una respuesta exagerada de TSH tras el estímulo con hormona liberadora de tirotrópina (TRH)⁷.

Hipotiroidismo y enfermedad bipolar

El hipotiroidismo es el cuadro clínico producido por una disminución de la actividad de la glándula tiroides. Las hormonas tiroideas (T4 y T3) se ocupan fundamentalmente de regular las acciones metabólicas, siendo imprescindibles para que se realicen la mayoría de las funciones del organismo. Por ello, el hipotiroidismo se caracteriza por una disminución global de la actividad orgánica: metabólica, neuronal, cardiocirculatoria, digestiva, etc. Cuando los niveles de hormonas tiroideas disminuyen, como ocurre en el hipotiroidismo, la secreción de TSH aumenta para intentar estimular la función tiroidea.

El hipotiroidismo puede presentar varios niveles de gravedad y de anormalidades bioquímicas. En general se caracteriza por tener concentraciones séricas bajas de T4 libre y altas de TSH. La disminución de T4 plasmática se relaciona con más episodios afectivos y más síntomas depresivos mayores⁵. En el hipotiroidismo subclínico, el nivel sérico de TSH es elevado ($> 5 \mu\text{U/l}$) pero el de T4 libre es normal ($0,7\text{--}1,4 \text{ ng/dL}$), y los síntomas clínicos están ausentes. La respuesta al tratamiento es más favorable en estos casos que en el hipotiroidismo franco establecido.

La tasa de hipotiroidismo en pacientes bipolares no tratados con litio es del 9,2-10,8% frente al 28-32% en los tratados^{12,13}. Según un estudio longitudinal de 10 años, la tasa anual de hipotiroidismo subclínico en pacientes tratados con litio es de un 1,7%¹⁴. Se estima que la relación hombre/mujer es aproximadamente 1:5¹⁵.

Un factor de peso en esta diferencia en la prevalencia en función del sexo es la tiroiditis autoinmune que aparece con una frecuencia 7 veces superior en mujeres con un incremento en la incidencia a partir de la edad media de la vida¹⁶.

En resumen, más de un tercio de los pacientes tratados con carbonato de litio puede sufrir elevación transitoria de TSH y aproximadamente un 10%, hipotiroidismo persistente, especialmente si hay tiroiditis autoinmune subyacente¹⁷. En una población de 1.705 pacientes tratadas con litio por primera vez, se encontró una tasa de hipotiroidismo de 5,65 por cada 100 personas y por año, lo que supone casi el 6% de los pacientes que seguían este tratamiento. Esto indica que la frecuencia con la que se desarrolla el hipotiroidismo en estos enfermos es el doble de la esperada en la población general¹⁸. Los mecanismos compensatorios, que habitualmente se ponen en marcha al inicio de la terapia con litio para evitar la alteración de la función tiroidea, se pueden anular por diversos factores de riesgo para el desarrollo del hipotiroidismo como la autoinmunidad preexistente, el déficit de yodo o la vulnerabilidad genética⁸.

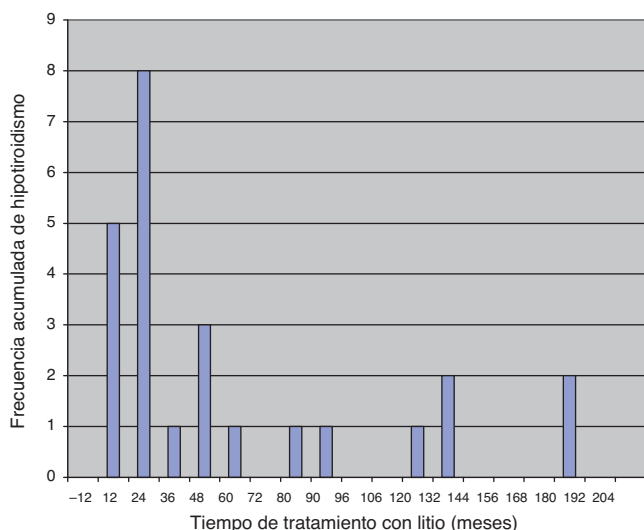


Figura 1 Tiempo hasta el diagnóstico de hipotiroidismo en 25 pacientes tras el inicio de tratamiento con sales de litio. Adaptado de van Melick et al.²¹.

La mayoría de los pacientes son diagnosticados de hipotiroidismo en los primeros años tras iniciar tratamiento con litio, siendo el tiempo medio de duración del tratamiento previo con este fármaco hasta el diagnóstico de hipotiroidismo de unos 18 meses¹⁹. El hecho de que el hipotiroidismo se inicie tras un periodo relativamente corto de tratamiento sugiere que debe haber una susceptibilidad individual, con cierta predisposición genética²⁰. En la [figura 1](#) se presentan los resultados de una muestra de 25 pacientes mayores de 65 años que desarrollaron un hipotiroidismo clínico o subclínico durante el tratamiento con litio, 17 de ellos fueron diagnosticados en los 3 primeros años y medio de tratamiento²¹.

También se ha intentado estudiar la relación entre el subtipo de TB y la alteración de la función tiroidea. Algunos autores han encontrado que los bipolares tipo II, no tratados con litio o carbamacepina, muestran niveles significativamente más bajos de TSH que los bipolares tipo I¹².

La *presentación clínica del hipotiroidismo secundario al tratamiento con sales de litio* no es diferente al debido a otras causas de hipotiroidismo ([tabla 2](#)). Al margen de los síntomas y signos habituales también puede ocasionar déficits neurocognitivos que afectan especialmente a la memoria. De hecho, el hipotiroidismo, tradicionalmente se ha incluido en el diagnóstico diferencial de las demencias que aparecen en ancianos.

Implicaciones clínicas del hipotiroidismo en el TB. La relevancia clínica del hipotiroidismo en el TB es especialmente importante. En un estudio realizado en un grupo de 65 pacientes bipolares tipo I en fase depresiva, con valores cercanos al límite inferior de la normalidad de T4 y en el límite superior de TSH, se encontró que presentaban periodos más prolongados hasta alcanzar la remisión y una respuesta más lenta al tratamiento agudo²². En otro estudio similar se concluyó que, en los pacientes con disfunción tiroidea, la remisión de un episodio agudo era más larga y tendían a presentar más síntomas depresivos durante el tratamiento de mantenimiento²³. También se ha descrito que niveles bajos de T3 y altos de TSH se asocian

Tabla 2 Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo

Sistema nervioso	Somnolencia. Dificultad para la concentración. Pérdida de memoria. Lentitud psicomotora. Depresión. Ataxia cerebelosa. Cefalea
Sistema músculo-esquelético	Artromialgias. Disminución de fuerza
Sistema cardiovascular	Bradicardia. Tonos cardiacos apagados. Derrame pericárdico. Disminución de gasto cardiaco. Edema palpebral y pretibial sin fovea
Aparato respiratorio	Disnea. Derrame pleural. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Hipoventilación
Piel y faneral	Piel seca, fría y descamativa. Fragilidad ungueal. Caída de cabello y de cola de cejas
Aparato digestivo	Estreñimiento. Distensión abdominal
Metabolismo energético	Disminución del gasto energético y del consumo de O ₂ . Intolerancia al frío. Aumento de peso
Bocio	Presente según la etiología
Función gonadal	Oligomenorrea. Infertilidad. Abortos

significativamente con episodios afectivos más frecuentes, una mayor gravedad de los síntomas maníacos en pacientes maníacos tratados con litio, el sexo femenino y una mayor duración de la enfermedad¹³.

En resumen, los síntomas psiquiátricos más ligados al hipotiroidismo son la depresión y los problemas cognitivos. Existen algunos casos descritos de manía o hipomanía pero son prácticamente anecdóticos. En una revisión retrospectiva de 18 pacientes, Evans et al. encontraron que la aparición de manía orgánica al poco tiempo de iniciar el tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea era más frecuente en mujeres y se asociaba a la coexistencia con síntomas psicóticos, historia familiar o personal de enfermedad psiquiátrica y al tratamiento con dosis de levotiroxina (L-T4) superiores a 150 µg/día. Los autores sugieren que la rápida administración de levotiroxina podría incrementar bruscamente la sensibilidad del receptor catecolaminérgico precipitando un estado hipercatecolaminérgico y consecuentemente síntomas maníacos en estos pacientes²³.

Bocio y enfermedad bipolar

El aumento en el tamaño de la glándula tiroidea por parte de las sales de litio se observó al poco tiempo de su introducción. Ya en 1968, Schou señaló una incidencia anual de bocio del 4% en los pacientes en tratamiento mantenido con litio en comparación con una incidencia del 1% en la población general de la misma área geográfica²⁴.

Debido a la inhibición de la secreción de hormona tiroidea por el litio, se produce un aumento en la concentración de TSH que estimula el crecimiento del tiroides. Además de este efecto, el litio activa la tirosin-cinasa y altera la señal de transducción intracelular y la función del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). Todo esto favorece la proliferación celular. El momento de aparición del bocio es

incierto. Puede producirse desde el momento del inicio de la terapia con litio o bien aparecer meses o años después⁹.

Las tasas encontradas de bocio son variables ya que dependen de diversos factores como la muestra poblacional, la duración de la terapia, la experiencia del observador o el método de diagnóstico. Mientras algunos grupos no han encontrado una mayor incidencia de bocio en pacientes tratados con sales de litio, otros la sitúan en el 30-60% de pacientes²⁵. En un estudio transversal danés realizado a 100 pacientes, empleando métodos de ultrasonografía para medir el volumen tiroideo, se detectó bocio en el 40% de enfermos tratados de 1-5 años y, en el 50%, si habían recibido tratamiento durante más de 10 años, en comparación con el 16% encontrado en sujetos control²⁶. En otro estudio alemán con resultados similares, en pacientes que siguen terapia con litio a largo plazo se recomienda utilizar la ultrasonografía de modo regular para detectar el aumento tiroideo por su eficacia superior a la palpación²⁷.

Hipofunción tiroidea y ciclación rápida

Las cifras acerca de la prevalencia de ciclación rápida en bipolares son inconsistentes. Se ha estimado una prevalencia del 16,3%, con un rango entre 12-24%²⁸. También la fuerza de la asociación entre las anormalidades tiroideas y el desarrollo de ciclación rápida es incierta. La mayoría de estudios incluyen pacientes que han recibido tratamiento preventivo con litio a largo plazo, tienen un diseño retrospectivo, carecen de grupo control sano o predominan las mujeres. Algunos estudios muestran una asociación entre hipotiroidismo y ciclación rápida, así Bauer et al., en una muestra de 30 pacientes cicladores rápidos encuentran un 60% con hipotiroidismo²⁹. Sin embargo, en general, los estudios transversales de pacientes sin medicar con ciclación rápida no han encontrado anormalidades en los niveles basales de TSH y T4. Se postula que los cicladores rápidos pueden no manifestar alteraciones tiroideas hasta que tienen lugar cambios fisiológicos por los llamados «estresores antitiroideos» que incluyen fármacos como el litio. Una hipofunción latente en el sistema HHT, puede explicar por qué dosis altas de T4 añadidas al litio pueden revertir el patrón de ciclación rápida³⁰.

Hipofunción tiroidea y estados mixtos

Los estudios sobre la relación entre disfunción tiroidea y la presencia de estados mixtos son menos concluyentes que los realizados en ciclación rápida. Mientras algunos han sido incapaces de hallar dicha asociación³¹, otros encuentran niveles significativamente más bajos de T4 y más altos de TSH en cuadros mixtos, en comparación con manías puras que no se asocian con la exposición al litio; así como tasas más elevadas de anticuerpos antitiroideos en estos pacientes en comparación con grupos uni o bipolares³².

Hipertiroidismo

En el hipertiroidismo o tirotoxicosis existe una hipersecreción de T4 y/o T3, con los consiguientes niveles plasmáticos elevados. Se acompaña con frecuencia de ansiedad, labilidad en el humor, depresión e insomnio. También, aunque

con menor frecuencia, puede asociarse a episodios maníacos, e incluso a cuadros mixtos³³, delirios y alucinaciones. Lo más frecuente es que los pacientes que sufren un episodio maníaco en relación con el hipertiroidismo, tengan ya previamente un trastorno del humor subyacente o bien antecedentes familiares afectivos³⁴. Los síntomas como ansiedad o manía están mediados por la hiperactividad beta adrenérgica.

El cuadro de hiperfunción tiroidea puede deberse a enfermedad tiroidea autoinmune (enfermedad de Graves), bocio tóxico nodular o tiroiditis silente. La etiología más frecuente de la tirotoxicosis que aparece en pacientes tratados con litio es la tiroiditis transitoria granulomatosa. En una importante revisión retrospectiva, Miller et al. encontraron que la tiroiditis silente y la tirotoxicosis tienen mucha mayor incidencia en pacientes expuestos al litio que en la población general³⁵. Es probable que el litio enmascare el hipertiroidismo subyacente al reducir las hormonas tiroideas y que en el momento en el que se interrumpe esta terapia, aparezca el hipertiroidismo.

Dado que el litio es un potente inhibidor del recambio hormonal tiroideo, se planteó su uso en el tratamiento de la tirotoxicosis por hipertiroidismo primario. Sin embargo, Lehman et al., en una revisión reciente, alertan sobre la inducción de hipercalcemia e hiperparatiroidismo por el litio, cuadros especialmente peligrosos en ancianos. Por ello recomiendan determinar la calcemia antes de iniciar la terapia con sales de litio y, al menos de forma anual, posteriormente³⁶.

Implicaciones pronósticas de la disfunción tiroidea

Existen datos clínicos que confirman la repercusión de las alteraciones de la función tiroidea a nivel pronóstico en los pacientes bipolares. Se ha descrito una respuesta más rápida al tratamiento antidepresivo y estancias hospitalarias más cortas en depresión bipolar con niveles de T4 libre elevados³⁷. Parece que los niveles de hormona tiroidea en el rango bajo-normal o por debajo del rango normal pueden generar una respuesta subóptima al tratamiento. De hecho, niveles séricos más bajos de T4 libre y más altos de TSH se asocian, de forma significativa, a una peor respuesta al tratamiento en bipolares durante la fase depresiva²². La respuesta al litio también se puede modificar, así, los niveles altos de T3 predicen una mejor respuesta al litio y una menor probabilidad de recurrencias depresivas durante los primeros años³⁸. Además, los pacientes tratados con litio que requieren una intervención por una fase depresiva tienen una elevación significativa de los niveles de TSH en comparación con sujetos que no requieren dicha intervención³⁹.

Manejo/consideraciones prácticas

Antes de iniciar la profilaxis con litio se recomienda una valoración de la función tiroidea en todos los pacientes que debería incluir niveles plasmáticos de TSH y anticuerpos antitiroideos. La determinación de T4 libre se debería añadir en los casos en los que TSH esté suprimida, para descartar hipertiroidismo o hipotiroidismo de origen central, o elevada, para confirmar la presencia de hipotiroidismo.

Tabla 3 Factores que aumentan la sensibilidad a los efectos inhibitorios del litio sobre el tiroides

- Radiación sobre tiroides
- Enfermedad tiroidea autoinmune
- Historia familiar de enfermedad tiroidea
- Tabaquismo: mayor frecuencia de tiroiditis autoinmune en fumadores
- Sexo: mayor riesgo de tiroiditis autoinmune en mujeres
- Tratamiento con valproato: posibles efectos inhibitorios suaves

Modificada de: Correll⁴⁰.

Una vez iniciado el tratamiento con sales de litio, las determinaciones analíticas para estudiar la función tiroidea se deben repetir anualmente. En presencia de hipotiroidismo subclínico ($TSH \geq 5$ mU/ml y ≤ 10 mU/mL con T4 libre normal) se recomiendan intervalos más cortos, cada 4-6 meses. También puede ser aconsejable monitorizar la función tiroidea cada 6 meses en algunos enfermos en los que concurren ciertos factores que los hacen más sensibles a los efectos inhibitorios del litio sobre el tiroides⁴⁰ (tabla 3). El paciente debería ser remitido a una consulta de endocrinología si las concentraciones de TSH son repetidamente anormales o se detecta bocio o nódulos tiroideos⁸.

La evaluación de la función tiroidea es especialmente importante en cicladores rápidos, pacientes resistentes al tratamiento, episodios mixtos, pacientes psicóticos o tratamiento con litio, sobre todo si son mujeres⁴¹.

A nivel práctico, es importante considerar que tras el inicio de la terapia con litio, los niveles plasmáticos de TSH aumentan en la mayoría de los pacientes aunque normalmente se mantienen dentro del rango de normalidad. Tras 2 o 3 meses, la concentración sérica de TSH desciende prácticamente a niveles previos al tratamiento con litio, acompañándose de niveles plasmáticos de T4 normales⁴². También puede detectarse elevación transitoria de los niveles de T4 total o T4 libre en algunos pacientes con manía poco después de la hospitalización que gradualmente descienden hasta normalizarse pocas semanas después del tratamiento, conforme remite la clínica. Se ha sugerido que esta elevación se relaciona directamente con la gravedad sintomática y que el descenso de estos niveles se asocia a un mejor pronóstico⁴³.

En cuanto a la *polimedicación*, hecho habitual en los pacientes bipolares, se ha descrito una interacción significativa entre el uso de litio y valproato; es decir, una asociación lineal positiva entre el número de estabilizadores y el riesgo de hipotiroidismo. Por eso se recomienda ser cautos a la hora de combinar eutimizantes en pacientes hipotiroideos o con un mayor riesgo de serlo⁴⁴.

No hay unanimidad entre los clínicos sobre el manejo del hipotiroidismo diagnosticado tras el inicio del tratamiento con sales de litio. En general, aunque los consensos recomiendan no tratar a los pacientes con hipotiroidismo subclínico con niveles plasmáticos de TSH menores de 10 mU/mL⁴⁵, el tratamiento de los mismos podría estar justificado en algunos casos, sobre todo si existe bocio y/o valores elevados de anticuerpos antitiroideos⁴⁶. En la práctica clínica, anteriormente era más habitual retirar el litio ante la aparición de hipotiroidismo. Actualmente

se tiende a optar por mantenerlo, suplementando con L-T4. En general, la presencia de anomalías en la función tiroidea no debería constituir una contraindicación para el tratamiento con litio, asimismo, este fármaco no debería ser interrumpido si un paciente desarrolla anomalías tiroideas. De todas formas, cualquier decisión debe individualizarse y considerar la eficacia del litio como estabilizador y como reductor del suicidio⁴⁷. Los efectos adversos sobre la glándula tiroidea normalmente son reversibles cuando se discontinúa el tratamiento o al iniciar la terapia de sustitución tiroidea.

En los casos en los que se precisa tratamiento sustitutivo con L-T4 se puede empezar empleando dosis de 1-1,5 µg/kg/día (unos 100 µg/día) en pacientes jóvenes sin riesgo cardiovascular. En pacientes ancianos o con riesgo cardiovascular la dosis de inicio será menor: 12,5-25 µg/día con incrementos de unos 25 µg/día cada 14-28 días hasta llegar a la dosis adecuada. No es útil realizar ninguna evaluación analítica antes de transcurridas 6 semanas del inicio del tratamiento, o tras la modificación de una dosis, ya que este es el tiempo mínimo necesario para alcanzar niveles plasmáticos hormonales estables. El objetivo del tratamiento sustitutivo es conseguir niveles de hormonas tiroideas dentro de la normalidad con TSH no estimulada. También se ha postulado que en los pacientes en los que coexisten enfermedad tiroidea y psiquiátrica, los niveles de TSH deben ser menores de 3 mU/ml, y no de 5 mU/ml como se propone para población libre de patología psiquiátrica⁴⁸.

El manejo terapéutico del bocio inducido por litio es el mismo que el del originado por cualquier otra etiología. La ecografía es el método de elección para la valoración inicial del bocio. El aumento difuso de tamaño tiroideo orienta hacia la etiología medicamentosa. Si hay signos recientes de aumento nodular o algún nódulo dominante en un bocio multinodular, se debe investigar mediante citología por aspiración fina, para descartar la malignidad. Es discutible el tratamiento del bocio con L-T4 en ausencia de hipotiroidismo aunque algunos autores recomiendan incluso la profilaxis con L-T4 en todos los pacientes en los que se inicia litio si provienen de áreas de bocio endémico⁴⁹. Sin embargo, otros autores desaconsejan el tratamiento con L-T4 por sus posibles efectos adversos (tirotoxicosis, pérdida de masa ósea, riesgos vasculares) y falta de resultados probados sobre la evolución del bocio. Además, el bocio visible y/o palpable puede disminuir de tamaño a lo largo de la evolución, incluso sin tratamiento con L-T4 y manteniendo la exposición al litio¹⁴. La resección estará indicada en el bocio nodular de gran tamaño, especialmente cuando ocasiona síntomas compresivos.

En el caso del *hipertiroidismo*, en función de la etiología el manejo será distinto. Es necesario restablecer en primer lugar el estado eutiroideo para que remitan los síntomas psiquiátricos secundarios. Están indicadas las terapias antitiroideas, el tratamiento esteroideo en algunos casos, o bien la cirugía. Los antagonistas betaadrenérgicos, así como los fármacos antimaniacos, pueden ser también útiles en algunas ocasiones. Además, como el litio inhibe el recambio hormonal de la glándula tiroidea, se puede usar como terapia adyuvante en el manejo del hipertiroidismo grave junto con tiamida.

Con respecto al *uso de L-T4 como tratamiento coadyuvante* a la estabilización de los pacientes con enfermedades

afectivas, aunque existen algunos datos a favor en un subgrupo de pacientes con formas crónicas y refractarias de TB, la evidencia es todavía escasa⁷, ya que no existen ensayos controlados aleatorizados y el número incluido en los estudios publicados es demasiado pequeño. Así pues, esta estrategia se debe considerar únicamente como un último recurso en pacientes que no han respondido a otros tratamientos. En caso de utilizarla se debe iniciar a dosis de 50-100 $\mu\text{g}/\text{día}$ y se debe aumentar 25-50 $\mu\text{g}/\text{día}$ por semana, hasta un máximo de 500 $\mu\text{g}/\text{día}$. La respuesta al tratamiento normalmente es evidente dentro de las 2 primeras semanas. Si el paciente responde, el tratamiento se puede continuar unos meses, si no responde, la T4 se debe suprimir progresivamente puesto que una discontinuación brusca puede generar un hipotiroidismo iatrogénico. Aunque revisiones recientes señalan dosis máximas de hasta 500 $\mu\text{g}/\text{día}$ ⁷, en la práctica diaria tendemos a alcanzar dosis inferiores, además se debe tener una especial precaución en trastornos endocrinos o cardiovasculares y en pacientes ancianos. No se recomienda la administración durante la gestación.

Líneas futuras de investigación

En la actualidad, estudios de neuroimagen y genéticos tratan de explicar la conexión entre la disfunción en el eje HHT y los trastornos del humor. En cuanto a los primeros, un trabajo reciente en el que se realiza tomografía cerebral por emisión de positrones (PET) a pacientes hipotiroideos con tratamiento de sustitución tiroidea, encuentra una asociación entre la mejoría clínica durante la terapia y la restauración de la actividad metabólica en áreas cerebrales que son parte integral de la regulación del afecto y la cognición⁵⁰. Algunos de estos hallazgos explicarían los efectos terapéuticos de las hormonas tiroideas en bipolares. Aunque los estudios genéticos se encuentran aún en fase preliminar, los hallazgos sugieren que las anomalías en el eje HHT pueden ser potenciales endofenotipos para el TB. También se ha sugerido que la tiroiditis autoinmune, con una elevación en el título de anticuerpos como marcadores, podría ser un endofenotipo para el TB y se podría relacionar con la vulnerabilidad genética a desarrollar un TB⁵¹.

Conclusiones

La asociación entre la disfunción tiroidea y los trastornos del humor es un hecho demostrado y de relevancia en la práctica clínica. La etiopatogénesis, curso clínico, pronóstico y tratamiento del TB se pueden ver influenciados por la alteración en el eje HHT.

El litio sigue siendo el tratamiento estabilizador de elección en los pacientes bipolares, aunque puede generar diversas anomalías tiroideas. Tras iniciarse el tratamiento con litio, la mayoría de pacientes desarrolla mecanismos compensatorios que impiden la aparición de alteraciones tiroideas clínicamente relevantes. Sin embargo, en algunos casos esos mecanismos pueden bloquearse por la existencia de factores de riesgo adicionales tanto intrínsecos, de origen genético, como ambientales (deficiencia de yodo, algunos tipos de dietas, tabaco). Finalmente se producen consecuencias clínicas relevantes. Las más frecuentes, el

hipotiroidismo y el bocio, se producen fundamentalmente por la inhibición en el recambio de las hormonas tiroideas.

Por otra parte, incluso mínimas alteraciones del eje HHT pueden afectar al pronóstico del TB, por ello es importante que el médico realice una monitorización cuidadosa de la función tiroidea y considere la prescripción de suplementos tiroideos cuando sea necesario. El tratamiento con sales de litio tiene indudables beneficios y la terapia del hipotiroidismo con L-T4 es efectiva. Por eso, la administración de litio no se debería interrumpir por norma general ante la detección de hipofunción tiroidea en el paciente bipolar.

En la actualidad se están llevando a cabo estudios genéticos y de neuroimagen en este terreno. Las líneas de investigación futuras se deben centrar en el objetivo de identificar, mediante marcadores genéticos, a aquellos pacientes bipolares que más se pueden beneficiar del tratamiento de las alteraciones detectadas en el eje HHT.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness: Bipolar disorders and recurrent depression*. New York: Oxford University Press; 2007. p. 241.
- Flynn RW, MacDonald TM, Morris AD, Jung RT, Leeser GP. The thyroid epidemiology, audit and research study: Thyroid dysfunction in the general population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3879-84.
- Yatham L, Maj M. *Bipolar Disorder Clinical and neurobiological foundations*. En: *Neuroendocrinology of Bipolar Illness*, editor. Wiley-Blackwell. Chichester, UK; 2010. p. 255-62.
- O'Connor D, Gwirtsman H, Loosen PT. Thyroid function in psychiatric disorders, in *Psychoneuroendocrinology: The scientific basis of clinical practice*. Washington DC: American Psychiatric Press; 2003.
- Frye MA, Denicoff KD, Bryan AL, Smith-Jackson EE, Ali SO, Luckenbaugh D, et al. Association between lower serum free T4 and greater mood instability and depression in lithium-maintained bipolar patients. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1909-14.
- Stowell CP, Barnhill JW. Acute mania in the setting of severe hypothyroidism. *Psychosomatics*. 2005;46:259-66.
- Chakrabarti S. Thyroid functions and bipolar affective disorder. *J Thyroid Res*. 2011;10:4061.
- Bocchetta A, Oviselli A. Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2006;2:23.
- Lazarus JH. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:723-33.
- Bocchetta A, Bernardi F, Burrai C, Pedditzi M, Loviselli A, Velluzzi F, et al. The course of thyroid abnormalities during lithium treatment: A 2 year follow up study. *Acta Psychiatr Scand*. 1992;86:38-41.
- Baethge C, Blumentritt HM, Berghöfer A, Beschor T, Glenn T, Adli M, et al. Long-term lithium treatment and thyroid antibodies: A controlled study. *J Psychiatry Neurosci*. 2005;30:423-7.
- Valle J, Ayuso-Gutierrez JL, Abr A, Ayuso-Mateos JL. Evaluation of thyroid function in lithium-naïve bipolar patients. *Eur Psychiatry*. 1999;14:341-5.
- Zhang Z, Li Q, Kang W, Tan Q, Gao C, Zhang F, et al. Differences in hypothyroidism between lithium-free and treated patients with bipolar disorders. *Life Sci*. 2006;78:771-6.

14. Bocchetta A, Mossa P, Velluzzi F, Mariotti S, Zompo MD, Loviselli A. Ten-year follow-up of thyroid function in lithium patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21:594-8.
15. Roberts C, Ladenson P. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004;363:793-803.
16. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med*. 2000;343:185-9.
17. Shulman KL, Sykora K, Gill SS, Mamdani M, Anderson G, Marras C, et al. New thyroxine treatment in older adults beginning lithium therapy. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13:299-304.
18. Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry*. 1999;175:336-9.
19. Leutgeb U. Ambient iodine and lithium-associated clinical hypothyroidism. *Br J Psychiatry*. 2000;176:495-6.
20. Cole DP, Thase ME, Mallinger AG, Soares J, Luther JF, Kupfer D, et al. Slower treatment response in bipolar depression predicted by lower pre-treatment thyroid function. *Am J Psychiatry*. 2002;159:116-21.
21. van Melick EJ, Wilting I, Meinders AE, Egberts TC. Prevalence and determinants of thyroid disorders in elderly patients with affective disorders: Lithium and nonlithium patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18:395-403.
22. Fagiolini A, Kupfer D, Scott J, Swartz H, Cook D, Novick D, et al. Hypothyroidism in patients with bipolar I disorder treated primarily with lithium. *Epidemiol Psichiatr Soc*. 2006;15:2.
23. Evans DL, Strawn SK, Haggerty Jr JJ. Appearance of mania in drug-resistant bipolar depressed patients after treatment with L-triiodothyronine. *J Clin Psychiatry*. 1986;47:521-2.
24. Schou M, Amdisen A, Eskjaer Jensen S, Olsen T. Occurrence of goitre during lithium treatment. *Br Med J*. 1968;21:710-3.
25. Lazarus JH. Is thyroxine during lithium therapy necessary? *J Endocrinol Invest*. 1998;21:784-6.
26. Perrild H, Hegedus L, Baastrup PC, Kayser L, Kastberg S. Thyroid function and ultrasonically determined thyroid size in patients receiving long-term lithium treatment. *Am J Psychiatry*. 1990;147:1518-20.
27. Bauer MS, Blumentritt H, Finke R, Schlattmann P, Adli M, Baethge C, et al. Using ultrasonography to determine thyroid size and prevalence of goitre in lithium-treated patients with affective disorders. *J Affect Disord*. 2007;104:35-51.
28. Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, Leverich GS, Nolen WA. Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: A meta-analysis of clinical studies. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1483-94.
29. Bauer MS, Whybrow PC, Winokur A. Rapid cycling bipolar affective disorder. I. Association with grade I hypothyroidism. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:427-32.
30. Bauer T, Goetz TG, Whybrow PC. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *J Neuroendocrinol*. 2008;20:1101-14.
31. Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Thyroid function in mixed and pure manic episodes. *Bipolar Disord*. 2002;4:393-7.
32. Haggerty JJ, Evans DL, Golden RN, Pedersen CA, Simon JS, Nemeroff CB. The presence of antithyroid antibodies in patients with affective and nonaffective psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 1990;27:51-60.
33. Rao MG, Rohilla J, Varambally S, Raveendranathan D, Venkatasubramanian G, Gangadhar BN. Hyperthyroidism presenting as mixed affective state: A case report. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012;34:703.
34. Checkley SA. Thyrotoxicosis and the course of manic-depressive illness. *Br J Psychiatry*. 1978;133:219-23.
35. Miller KK, Daniels GH. Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55:501-8.
36. Lehmann SW, Lee J. Lithium-associated hypercalcemia and hyperparathyroidism in the elderly: What do we know? *J Affect Disord*. 2013;146:151-7.
37. Abulseoud O, Sane N, Cozzolino A, Kiriakos L, Mehra V, Gitlin M, et al. Free T4 index and clinical outcome in patients with depression. *J Affect Disord*. 2007;100:271-7.
38. Baumgartner A, von Stuckrada M, Müller-Oerlinghausena B, Gräff KJ, Kurtenb I. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients maintained on lithium prophylaxis for years: High triiodothyronine serum concentrations are correlated to the prophylactic efficacy. *J Aff Disord*. 1995;34:211-8.
39. Frye MA, Yatham L, Ketter TA, Goldberg J, Suppes T, Calabrese JR, et al. Depressive relapse during lithium treatment associated with increased serum thyroid-stimulating hormone: Results from two placebo-controlled bipolar I maintenance studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;120:10-3.
40. Correll CU, Carlson HE. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:771-91.
41. Lorenzo T, Cardelle F, de las Heras E. Prevalencia de alteraciones tiroideas en pacientes psiquiátricos ingresados. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2010;3:23-6.
42. Bakker K. The influence of lithium carbonate on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. Groningen: Wolters, Noordhof; 1977.
43. Lee S, Chow CC, Wing YK, Shek AC, Mak TW, Ahuja A, et al. Thyroid function and psychiatric morbidity in patients with manic disorder receiving lithium therapy. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20:204-9.
44. Gau CS, Chang CJ, Tsai FJ, Chao PF, Gau SS. Association between mood stabilizers and hypothyroidism in patients with bipolar disorders: A nested, matched case-control study. *Bipolar Disord*. 2010;12:253-63.
45. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004;291:228-38.
46. Kleiner J, Altshuler L, Hendrick V, Hershan JM. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: Review of the literature and guidelines for treatment. *J Clin Psychiatry*. 1990;60:249-55.
47. Kessing LV, Sondergaard L, Kvcist K, Andersen PK. Suicide risk in patients treated with lithium. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:860-6.
48. Haggerty JJ, Prange AJ. Borderline hypothyroidism and depression. *Annu Rev Med*. 1995;46:37-46.
49. Martino E, Lacidi GF, Sardano G, Ariotti S, Fornaro P, Pinchera S, et al. High incidence of goiter in patients treated with lithium carbonate. *Ann Endocrinol Invest*. 1999;22:220-2.
50. Bauer M, Silverman DHS, Schlagenhauf F, London ED, Geist CL, van Herle K, et al. Brain glucose metabolism in hypothyroidism: A positron emission tomography study before and after thyroid hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2922-9.
51. Vonk R, van der Schot AC, Kahn RS, Nolen WA, Drexhage HA. Is autoimmune thyroiditis part of the genetic vulnerability (or an endophenotype) for bipolar disorder? *Biol Psychiatry*. 2007;62:135-40.