

Hormonas tiroideas y trastornos afectivos

Lina Ortiz Pérez¹, Mauricio de la Espriella²

Resumen

En el presente artículo se presenta el caso de un paciente con depresión mayor, asociado a hipotiroidismo y uso crónico de corticoides. Se comentan las dificultades diagnósticas y posteriormente se revisa la relación entre las alteraciones tiroideas y la presencia de cuadros afectivos.

Palabras claves: hipotiroidismo, depresión.

Title: Thyroid Hormones and Mood Disorders

Abstract

The following article illustrates the case of a patient with major depression associated with hypothyroidism and chronic use of corticosteroids. Brief commentaries about the diagnostic difficulties seen in these types of patients will be made throughout this article making emphasis on the relationship between thyroid dysfunction and mood disorders.

Key words: hypothyroidism, depression.

Introducción

Se presenta el caso de un hombre de 63 años, natural y procedente de Villeta (Cundinamarca), con estudios de básica primaria, soltero y administrador de un vivero, quien ingresa al Servicio de Urgencias del Hospital San Ignacio por presentar un cuadro clínico caracterizado por pérdida de peso, disfagia para sólidos,

náuseas, vómitos (tres a cuatro por día), disminución de su desempeño laboral y afecto triste; por lo anterior, se decide solicitar interconsulta al Servicio de Psiquiatría.

Durante la valoración hecha por este servicio se encuentra sintomatología depresiva de dos años de

.....
¹ Médica Psiquiatra, *Fellow* en Psiquiatría de Enlace, Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Pontificia Universidad Javeriana.

² Residente de II año de Psiquiatría. Departamento de Psiquiatría y Salud Mental. Pontificia Universidad Javeriana.

evolución, hiporexia, pérdida de peso de aproximadamente 25 kilos, hipersomnias, ideas de minusvalía y desesperanza, pérdida del interés por sus actividades, irritabilidad, adinamia, enlentecimiento, dificultad para tomar decisiones y afectación importante de su funcionamiento laboral. Posteriormente, él mismo se automedica una ampolla intramuscular, cada 45 días, de dipropionato y fosfato sódico de beta-metasona, con el argumento de que ésta le disminuía el cansancio. No existían antecedentes personales de enfermedad mental, consumo de sustancias psicoactivas o antecedentes familiares de trastorno afectivo bipolar (TAB).

Luego es valorado por Medicina Interna, que realiza una impresión diagnóstica de un carcinoma primario desconocido, por medio de estudios de imágenes diagnósticas y de laboratorio para su confirmación, los cuales fueron negativos. En una primera valoración orgánica, al solicitar pruebas de función tiroidea, se omitió la hormona estimulante de tiroides (TSH; en una segunda instancia se toma perfil tiroideo completo –TSH, triyodotironina (T3) y tiroxina (T4)– y se encuentra una TSH de 135.892 uU/ml con T3 y T4 disminuidas. Esto permitió la instauración de tratamientos específicos con levotiroxina, asociados a un antidepresivo tipo Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina (ISRS),

que logró una respuesta favorable del paciente.

La evaluación de la función tiroidea se realiza con mucha frecuencia en el estudio de los trastornos afectivos, pues se han identificado varias anormalidades en pacientes con depresión y trastorno bipolar, lo cual también es importante en el manejo de los cuadros refractarios y pacientes cicladores rápidos. En el siguiente apartado se revisarán el funcionamiento y las alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides y su relación con la presencia de cuadros afectivos.

Eje hipotálamo-hipófisis-tiroides

La hipófisis anterior, bajo la influencia de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) hipotalámica, produce la TSH. Esta última actúa sobre la glándula tiroidea para regular la producción de hormonas tiroideas, T3 y T4, y, a su vez, tales hormonas actúan sobre la hipófisis y el hipotálamo para inhibir la liberación de TSH y TRH, respectivamente (véase Esquema 1).

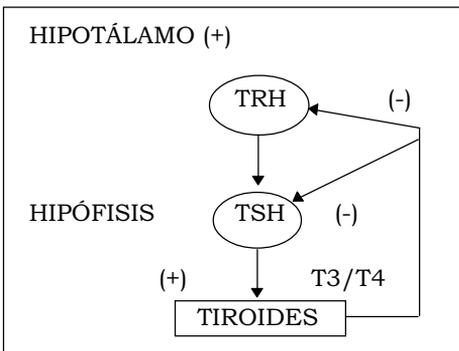
Las hormonas tiroideas son necesarias para regular el metabolismo en todos los tejidos corporales; mientras que la T3 es una hormona metabólicamente activa, sintetizada de la conversión de T4 a través de la 5 deionidasa tipo I en los teji-

dos periféricos. A diferencia de otros órganos que requieren T3, el cerebro obtiene la T4 a través de un transportador, el cual lleva al cerebro T4 atravesando la barrera hematoencefálica y es convertida en T3 a través de la 5 deionidasa tipo II, una enzima específica de la corteza cerebral y de la hipófisis.

Las hormonas tiroideas se unen ampliamente a proteínas plasmáticas con sólo 0,3% de T3 y 0,02% de T4 libre. El rango normal de la TSH es de 0,3 a 4,7 $\mu\text{L/L}$, la T4 y T3 libre están en el rango de 5-11 $\mu\text{g/dl}$ y 75-175 $\mu\text{g/dl}$, respectivamente. Es importante saber que la secreción de TSH continua a un ritmo circadiano con un pico nocturno. Pocos estudios han evaluado la relación entre cambios en la secreción nocturna de la TSH, síntomas afectivos y respuesta a antidepresivos.

Esquema 1.

Interrelaciones que constituyen el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides



Las investigaciones han demostrado que estados hipotiroideos e hipertiroideos producen profundos cambios en los receptores noradrenérgicos, serotoninérgicos y gabérgicos en áreas particulares del cerebro. Los mecanismos por los cuales la disfunción tiroidea produce sintomatología psiquiátrica no está claramente establecida; sin embargo, existen algunas teorías para su explicación:

- Una reducción de la actividad de la hormona tiroidea podría resultar en una disminución de la actividad de receptores beta-adrenérgicos postsinápticos, lo que llevaría a una disminución en la transmisión de catecolaminas.
- La baja actividad de la hormona tiroidea también está asociada con una reducción de la actividad de la serotonina.
- Las alteraciones en la acción de la 5 deionidasa tipo II están implicadas en la depresión, por eso una reducción en la actividad de esta enzima disminuye la conversión de T4 en T3 (1).

Una variedad de cambios del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides se han identificado en los pacientes con depresión, y muchos de los trabajos que los estudian involucran el uso de la prueba de estimulación con TRH, donde la TRH exógena es administrada de manera intravenosa, realizando mediciones ba-

sales, y luego de treinta minutos de la aplicación, mediciones periódicas para determinar valores de TSH endógena como respuesta. Una respuesta normal es una elevación de la TSH hasta 5uU/ml o ligeramente por encima del valor basal. Se considera que la respuesta será exagerada en el hipotiroidismo.

Hipertiroidismo

El hipertiroidismo o tirotoxicosis resulta de un exceso en la síntesis de hormona tiroidea. La prevalencia de esta entidad en la población general es del 0,5%, y se presenta con más frecuencia en mujeres que en hombres. Se ha observado que en las primeras aparece entre la tercera y cuarta década, mientras que en hombres la mayor incidencia ocurre en las últimas décadas de la vida. Estos pacientes pueden presentar insomnio, irritabilidad, agitación psicomotora, labilidad afectiva, afectación de la memoria y en algunas ocasiones síntomas psicóticos.

Otros signos y síntomas incluyen incremento en el apetito, pérdida de peso, palpitaciones, taquicardia, alteraciones menstruales, exoftalmos, entre otros. Un pequeño grupo de pacientes con hipertiroidismo crónico, especialmente ancianos, pueden presentar afecto triste, adinamia y apatía. Los trastornos de ansiedad se presentan con frecuencia en estos individuos, como el caso del trastorno de ansie-

dad generalizada, que se presenta en el 40% de los pacientes con tirotoxicosis. El incremento de las concentraciones de T4 puede ser el resultado de una disminución periférica de la conversión de T4 a T3 o puede estar relacionado con un mecanismo homeostático compensatorio para mantener el funcionamiento normal del cerebro.

Algunos antidepresivos como la desipramina y la fluoxetina, al parecer, incrementan la actividad de la 5 deionidasa tipo I y II, lo cual aumenta las concentraciones de T3, capta de manera compensatoria T4 hacia el cerebro y reduce las cantidades séricas de T4. Sin embargo, no todos los estudios han encontrado cambios en las concentraciones de hormona tiroidea durante el tratamiento antidepresivo.

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo resulta de una inadecuada producción de hormona tiroidea, y su prevalencia es aproximadamente del 2% en mujeres y menos del 0,01% en hombres. Existen dos clasificaciones de hipotiroidismo: una basada en la ubicación de la alteración dentro del eje y otra, en la gravedad de los síntomas. Según la ubicación de la alteración se dividen en:

- Hipotiroidismo primario: la alteración está ubicada en la glándula tiroides.

- Hipotiroidismo secundario: se produce por un déficit de producción de TSH en la hipófisis.
- Hipotiroidismo terciario: déficit en la producción de TRH.

Según el grado de gravedad se clasifican en:

- Grado I: hipotiroidismo clínico, TSH aumentada y hormonas tiroideas levemente disminuidas.
- Grado II y III: se consideran hipotiroidismo subclínico, pero en el grado II se encuentra las hormonas tiroideas normales, con TSH aumentada, y en el grado III hormonas tiroideas y TSH normales, pero la TSH se incrementa al realizar el test de estimulación con TRH.

Existen síntomas que se presentan tanto en depresión como en hipotiroidismo, como son ánimo triste, letargo, ganancia de peso, hipersomnia, disminución en la concentración y alteraciones en la memoria, disminución de la libido e ideas suicidas. Sin embargo, existen signos y síntomas que sirven para diferenciar estas dos entidades, por ejemplo, piel seca, intolerancia al frío, cabello escaso y quebradizo y mixedema en el hipotiroidismo (véase Tabla 1).

Los cuadros de delirium y síntomas psicóticos son más frecuentes cuando la alteración endocrina

es de inicio rápido (2); entre tanto, en los casos de hipotiroidismo clínico o grado I se requiere reemplazo con hormona tiroidea, el cual es posible iniciar de manera gradual, particularmente en pacientes con hipotiroidismo grave o con complicaciones cardíacas. Algunos casos de manía y psicosis pueden ocurrir con la iniciación de la hormona tiroidea, lo cual ocurre en pacientes con antecedentes personales o familiares de enfermedad mental o en aquellos que recibieron dosis elevadas. En estas situaciones el uso de medicaciones antipsicóticas y benzodiacepinas pueden rápidamente resolver la sintomatología.

El hipotiroidismo subclínico también predomina en mujeres, ya que se presenta en un 7,5% de los casos, comparado con un 3% en hombres; sin embargo, en mujeres de la tercera edad la prevalencia del hipotiroidismo subclínico se incrementa a un 16%. En un estudio de 93 pacientes deprimidos, el 22% de las personas con tratamiento para depresión resistente presentó indicios de hipotiroidismo clínico o subclínico (3). Haggerty, Stern y Mason realizaron un estudio donde encontraron que la frecuencia de depresión mayor fue más elevada en aquellos que reunían criterios para hipotiroidismo subclínico (56%), comparados con quienes no reunían estos criterios (20%), por lo que se concluyó que el hipotiroidismo subclínico podría ser un factor de ries-

Tabla 1. Síntomas comunes entre depresión e hipotiroidismo y síntomas diferenciales

Síntomas comunes	Síntomas de hipotiroidismo
Afecto triste	Piel seca
Letargo	Intolerancia al frío
Aumento de peso	Cabello seco, débil y escaso
Aumento del sueño	Mixedema
Pobre concentración	Bocio
Afectación de la memoria	...
Disminución de la libido	...
Ideas suicidas	...

Fuente: Psychiatric Annal 2000;30:2.

go para depresión mayor (4). En el hipotiroidismo subclínico el manejo es más controversial; una opción para el psiquiatra es tratar la sintomatología depresiva con antidepresivos y observar la función tiroidea para identificar cuáles sujetos pueden progresar a un hipotiroidismo grado I. Se calcula que entre el 5% y el 15% de los pacientes con hipotiroidismo subclínico progresan a grado I al año.

Los anticuerpos antitiroideos son la mayor causa de disfunción tiroidea, y los individuos que los presentan tienen una disminución del funcionamiento de la glándula tiroidea, si se compara con las personas que están libres de estos anticuerpos. La prevalencia de anticuerpos antitiroideos, especialmente antimicrosomal y antitiroglobulina, se ha encontrado en un 8% a 9% de los pacientes con depresión mayor. Gold y cols. (1982),

en un estudio de cien pacientes con depresión, encontraron anticuerpos microsomales en el 9% de ellos. Nemeroff y cols. (1985) estudiaron 45 pacientes deprimidos hospitalizados y encontraron que el 20% presentaron anticuerpos antimicrosomales y antitiroglobulina.

Muchos estudios sobre la prevalencia de anticuerpos en pacientes con trastornos afectivos no han encontrado exposición previa al litio, hecho que induciría la producción de anticuerpos antitiroideos. Téngase en cuenta que las mediciones de estos anticuerpos pueden ser útiles en la identificación de pacientes con riesgo de presentar hipotiroidismo inducido por litio y, posiblemente, de pacientes refractarios al tratamiento antidepresivo. En un estudio la prevalencia de anticuerpos antitiroideos en pacientes tratados con litio fue reportada en un 15%, comparada con un 5% del gru-

po que no fue manejado con este elemento; además, esta prevalencia fue aún mayor (23%) en pacientes con exposición prolongada al litio (5). En otro estudio realizado en mujeres perimenopáusicas se encontró que aquellas que presentaban concentraciones elevadas de anticuerpos antitiroideos tenían mayor riesgo de presentar depresión (6).

La asociación de TAB e hipotiroidismo, en muchos casos, es el resultado de la actividad antitiroidea del litio. Tal elemento afecta numerosos aspectos de la economía tiroidea, entre éstos la producción, la síntesis, la acción y la inhibición hormonal; asimismo, influye en la producción de hormona tiroidea a través de la disminución de la recaptación de yodo hacia la glándula tiroidea, y, adicionalmente, podría tener un efecto inmunoestimulante, que induce o exacerba un trastorno autoinmune existente. Otro mecanismo por el cual el litio podría reducir la función tiroidea en el cerebro es a través de la inhibición de la 5 deionidasa tipo II, que disminuye así la conversión de T4 a T3.

En un estudio con 43 pacientes tratados con litio, el hipotiroidismo clínico se observó aproximadamente en la mitad del grupo de cicladores rápidos. Por otra parte, los episodios mixtos se han asociado con una reducción del funcionamiento tiroideo: en el trabajo realizado por Chang, Keck y Stanton sobre TAB

primer episodio maniaco o mixto, el 33% de los pacientes con episodio mixto tenía elevadas las concentraciones de TSH, comparado con el 7% de los pacientes con manía. La disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides es más común en pacientes con episodio mixto que con episodio maniaco, y esta alteración no está relacionada con la exposición al litio (7). La carbamazepina incrementa el metabolismo de T4 y T3, pero no parece producir hipotiroidismo; sin embargo, se han reportado algunos casos de hipotiroidismo secundario. Los antidepressivos tricíclicos, por otro lado, pueden producir estados hipotiroideos funcionales a través del bloqueo de la captación de la hormona tiroidea en la neurona.

El hipotiroidismo puede reducir el metabolismo de algunos fármacos debido a su acción sobre enzimas microsomales hepáticas; por esa razón este mecanismo se ha propuesto para explicar el gran efecto sedante de las benzodiazepinas y barbitúricos en pacientes hipotiroideos comparado con los eutiroides. Las hormonas tiroideas pueden incrementar el metabolismo de los anticoagulantes, por lo cual es factible que sea necesario disminuir las dosis de anticoagulantes orales después de iniciar una terapia con hormonas tiroideas –estas últimas pueden incrementar los requerimientos de insulina e hipoglucemiantes orales–. También es posi-

ble que los estrógenos induzcan un aumento de la unión de las hormonas tiroideas a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, disminuyan las concentraciones séricas de hormonas tiroideas libres. Las hormonas tiroideas incrementan el metabolismo y también pueden potenciar los efectos tóxicos de los digitálicos. Los efectos adrenérgicos de las catecolaminas pueden intensificarse por las hormonas tiroideas y dar como resultado un incremento de la respuesta cardiovascular.

El uso de hormonas tiroideas en el tratamiento de la depresión se inició desde 1958 con reportes sobre el uso de T3, y, hoy en día, éstas tienen un lugar como terapia de aumentación cuando la respuesta de los antidepresivos no es óptima. La T3 se ha evaluado más ex-

tensamente que la T4 como estrategia de aumentación para el manejo de depresiones refractarias. Algunos han demostrado sus efectos benéficos, generalmente asociados a antidepresivos tricíclicos, por considerar que acelera la respuesta terapéutica. Joffe y Singer compararon terapias de aumentación con T3 frente a T4 en el tratamiento de la depresión refractaria y encontraron una mayor respuesta con T3 (53%) que con T4 (19%) (8). Sin embargo, no todos los estudios han encontrado beneficios en la terapia de aumentación con T3. Se ha observado que tales estudios han presentado limitaciones metodológicas, como tamaño de la muestra, diseños no controlados y potenciales dosis subterapéuticas de antidepresivos (véase Tabla 2).

Tabla 2. Hormonas tiroideas en combinación con Antidepresivos Tricíclicos (TCA) en el tratamiento de pacientes depresivos sin tratamiento previo

Estudio	Pacientes estudiados	Resultados
Prange y cols., 1969	20 mujeres deprimidas	La asociación de T3 mostró rápida respuesta
Wilson y cols., 1970	20 mujeres deprimidas	La asociación con T3 mostró rápida respuesta
Prange, 1971	10 hombres deprimidos	No se presentaron ventajas de T3 frente a placebo
Feighner y cols., 1972	49 pacientes deprimidos	Tendencia a mejorar más rápido con T3
Wheatley, 1972	57 hombres y mujeres deprimidos	T3 es más efectiva que el placebo, especialmente en mujeres
Coppen y cols., 1972	30 hombres y mujeres deprimidos	T3 potencia la respuesta antidepresiva solo en mujeres
Steiner y cols., 1978	12 mujeres deprimidas	No se presentaron ventajas de T3 frente a placebo

Fuente: Psychopharmacology 1997:33(2).

En las mujeres, a diferencia de los hombres, se ha observado que tienen un mayor riesgo de presentar cambios en el afecto relacionado con las fluctuaciones hormonales presentes durante períodos como la fase lútea en los ciclos menstruales, el posparto y posiblemente durante la menopausia; esto asociado a la mayor vulnerabilidad de la mujer a presentar alteraciones tiroideas (9). En cuanto a la disforia presente en la fase lútea, se realizó un estudio que encontró que el 94% de las mujeres evaluadas con síndrome disfórico premenstrual presentaban disfunción tiroidea (10). Es notable que el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideas se encuentre más alterado en el embarazo que en cualquier otro estado no patológico, el cual generalmente vuelve a la normalidad en el posparto, aproximadamente a las seis semanas. Durante este tiempo existe mayor riesgo de morbilidad psiquiátrica, especialmente si existe el antecedente de cuadro depresivo previo. Se considera que el 25% de las mujeres en posparto pueden experimentar un incremento en la sintomatología depresiva.

Discusión

El paciente motivo de esta revisión tuvo una estancia hospitalaria de 48 días, pues presentó una evolución tórpida, debido a tolerancia parcial a la vía oral; grave desnutri-

ción; insuficiencia suprarrenal secundaria a la aplicación crónica de corticoides, por lo cual requirió suplementación con prednisona; neumonía hospitalaria, y agudización de los síntomas depresivos. Hasta ese momento, en el equipo tratante se discutieron tres opciones terapéuticas: uso de antidepresivos tipo ISRS; uso de metilfenidato, asociado posteriormente a un antidepresivo, teniendo en cuenta la eficacia de los psicoestimulantes en el manejo de pacientes depresivos con enfermedad médica documentada; la posibilidad de ser asociado a antidepresivos tipo TCA, ISRS y bupropion (11),(12), y la terapia electroconvulsiva. Finalmente, teniendo en cuenta que no existía riesgo suicida importante y que el paciente no había recibido una prueba terapéutica, se decide iniciar con antidepresivos tipo ISRS (sertralina), los cuales fueron bien tolerados por el paciente. A la semana de tratamiento se observó una leve mejoría; posteriormente, se asocia hormona tiroidea (levotiroxina), al confirmarse el diagnóstico de hipotiroidismo primario. En consecuencia, el paciente mejora notablemente.

No sólo es importante relacionar los síntomas depresivos, en este caso, con la presencia de hipotiroidismo clínico, sino también con el uso crónico de corticoides. Consideramos que su aplicación fue un factor coadyuvante para el mantenimiento del cuadro depresivo, pues

su administración fue posterior al inicio de los síntomas. Desde la introducción de la terapia con corticoides numerosos estudios han descrito la presencia de efectos secundarios psiquiátricos, como alteraciones del afecto (depresión, labilidad afectiva, manía e hipomanía), cuadros psicóticos y cambios cognitivos, relacionados con el uso agudo o crónico de estas medicaciones (13).

La evaluación rutinaria de la función tiroidea en todos los pacientes psiquiátricos no es absolutamente necesaria, pero sí es importante que sea cuidadosa y completa en aquellos en quienes exista sintomatología que sugiera la presencia de hipotiroidismo; en las personas con TAB, que sean cicladores rápidos o presenten episodios mixtos; en los sujetos con cuadros refractarios, y en aquellos que se encuentren en tratamiento con moduladores del afecto especialmente el litio.

Bibliografía

1. Sullivan G, Gorman J. The use of thyroid hormones in mood disorders. *Psychiatric Annals* 2000;30(2):129-36.
2. Geffken G, Ward H, Staab J. Psychiatric morbidity in endocrine disorders. *The Psychiatric Clinics of North America* 1998;21(2):473-89.
3. Hendrick V, Altshuler L, Whybrow P. Psychoneuroendocrinology of mood disorders. *The Psychiatric Clinics of North America* 1998;21(2):277-92.
4. Haggerty J, Stern R, Mason G. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression. *Am J Psychiatry* 1993;150(3):508-10.
5. Bocchetta A, Bernardi F, Pedditzi M. Thyroid abnormalities during lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1991;83:193-8.
6. Pop V, Maartens L, Leusink G. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998;83(9):3194-7.
7. Chang K, Keck P, Stanton S. Differences in thyroid function between bipolar manic and mixed states. *Biol Psychiatry* 1990;43:435-40.
8. Joffe R, Singer W. A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Res* 1990;32:241-51.
9. MacQueen M, Joffe R. A review of gender differences in studies of thyroid function and major depression. *Psychiatric Annals* 2002;32(8):477-82.
10. Brayshaw N, Brayshaw D. Thyroid hypofunction in premenstrual syndrome. *N Engl J Med* 1986;315:1486-7.
11. Challman T, Lipsky J. Methylphenidate: its pharmacology and uses. *Mayo Clin Pro* 2000;75:711-21.
12. Masand P, Tesar G. Use of stimulants in the medically ill. *The Psychiatric Clinics of North America* 1996;19(3):515-43.
13. Wada K, Yamada N, Sato T. Corticosteroid-induced psychotic and mood disorder. *Psychosomatics* 2001;42(6):461-6.