

Trastornos del ánimo, psicofármacos y tiroides

Danilo Quiroz L¹, Sergio Gloger K¹, Sergio Valdivieso F²,
José Ivelic Z^{2a}, Carlos Fardella B³.

Mood disorders, psychopharmacology and thyroid hormones

For more than 40 years thyroid hormones and mood disorders have been associated. Some psychiatric symptoms are produced by thyroid illnesses and there is a frequent association of thyroid dysfunction with mood disorders. Therefore, routine thyroid function assessment in patients with mood disorders and the treatment of sub-clinical thyroid dysfunctions is recommended. The usefulness of adding thyroid hormones to antidepressive treatment in euthyroid patients to obtain a potentiation effect has been probed repeatedly. The most common strategy is potentiation with T3, but high doses of T4 have been also used in patients with resistant depression. Thyroid hormones exert their action in the central nervous system through a variety of mechanisms: modulation of gene expression of several groups of proteins, some of them with known physiopathological implications in mood disorders and the influence over serotonin and noradrenergic neurotransmission, known to be one of the modes of action of antidepressants. Finally, it is also important to stress the complex relationship between psychiatric drugs, deiodinases and thyroid hormones, that can potentially help to understand the mechanisms of action of these drugs (Rev Méd Chile 2004; 132: 1413-24).

(Key Words: *Mood disorders; Psychopharmacology*)

Recibido el 4 de marzo, 2004. Aceptado en versión corregida el 4 de agosto, 2004.

¹Centro de Investigaciones Clínicas PsicoMédica. ²Departamento de Psiquiatría, ³Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

^aResidente de Psiquiatría

La indemnidad funcional del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, es fundamental para producir la hormona tiroidea necesaria para mantener el normal funcionamiento de prácticamente todos los órganos de la economía¹. Mención especial

merece el sistema nervioso central, ya que una disfunción del eje puede generar sintomatología similar a las enfermedades de la esfera neuropsiquiátrica. Tanto el hipo como el hipertiroidismo se manifiestan con síntomas muy parecidos a una enfermedad psiquiátrica. En el hipotiroidismo son frecuentes la astenia psicomotora, el letargo, la somnolencia, la pérdida de memoria y capacidad de concentración, que también son frecuentes en pacientes con episodios depresivos. Por otra

Correspondencia a: Dr. Carlos Fardella. Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Lira 85, Santiago, Chile. Fax: 6385675. E mail: cfardella@med.puc.cl

parte, el hipertiroidismo puede ser causa de hiperactividad, taquicardia, nerviosismo, crisis vasomotora, irritabilidad y cambios de conducta, que pueden semejar crisis de pánico o episodios de hipomanía y manía (euforia)² (Tabla 1).

La ausencia de síntomas patognomónicos que orienten al clínico en el diagnóstico diferencial entre enfermedad tiroidea y un trastorno psiquiátrico, debiera hacer rutinaria la evaluación de función tiroidea en todo paciente que consulta por patología emocional. Esta sugerencia se basa en una reciente comunicación de nuestro grupo, que evaluó, en forma sistemática, la función tiroidea de consultantes a un centro de atención psiquiátrica ambulatoria³. Ese estudio, realizado en población chilena, demostró una alta prevalencia de hipotiroidismo en consultantes por episodios de depresión y crisis de pánico, superior a 10% de la muestra, afectando principalmente a mujeres en edad laboral. Reportes de otros países comunican frecuencias similares, en un rango entre 8 y 17% de hipotiroidismo en pacientes con episodios depresivos^{4,5}. La mayor parte de estos cuadros corresponden a hipotiroidismo subclínico, el cual se caracteriza por la ausencia o escasos signos clásicos de hipofunción tiroidea, niveles de hormonas tiroideas normales con hormona estimuladora de tiroides (TSH) en el límite superior o inmediatamente por sobre la norma⁶ y molestias anímicas como principal manifestación^{4,5,7,8}.

La asociación entre disfunción tiroidea y patología emocional se incrementa cuando se evalúa a sujetos que han experimentado una pobre o nula

respuesta a tratamiento psicofarmacológico. En nuestra casuística, el diagnóstico de hipotiroidismo llegó a duplicarse en relación a controles, alcanzando cifras cercanas a 25% de la muestra⁹. Una experiencia similar fue comunicada por Howland, quien encontró evidencias de hipotiroidismo en 52% de pacientes con depresión refractaria⁸. 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.

La importancia del diagnóstico precoz de una disfunción tiroidea radica en el positivo impacto que suele tener el tratamiento de ésta sobre la evolución del cuadro anímico. Asimismo, puede llevar aparejada una disminución en el número y dosis de psicofármacos utilizados, una mejoría de los parámetros lipídicos y de potenciales alteraciones cardiovasculares u otras anomalías que también suelen estar asociadas a la enfermedad tiroidea, tanto clínica como subclínica⁶. En pacientes que no presentan una disfunción tiroidea actual, la presencia de bocio o títulos elevados de anticuerpos antitiroideos debe considerarse un elemento importante en la identificación de sujetos en riesgo de desarrollarla y su pesquisa debiera incluirse en la evaluación inicial de cada paciente⁹. Los autores sugieren la determinación de TSH ultrasensible, hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos, las cuales debieran repetirse periódicamente en el seguimiento de pacientes en riesgo de desarrollar enfermedad tiroidea. Entre

Tabla 1. Manifestaciones neuropsiquiátricas asociadas a disfunción tiroidea

Hipertiroidismo	Hipotiroidismo
Nerviosismo, ansiedad	Fatiga, letargia psicomotora
Labilidad emocional, angustia	Somnolencia progresiva
Hiperactividad psicomotora	Pérdida de memoria
Cambios de carácter	Pérdida de concentración
Pérdida de concentración	Dificultad para realizar cálculos
Disminución de la libido	Apatía e indiferencia
Taquicardia, arritmias	Disminución de la libido
Crisis vasomotoras	Disminución del apetito
Depresión en ancianos	Intolerancia al frío
Hipomanía o manía	Depresión
	Hipomanía o manía

estos últimos se incluyen aquellos que presentan antecedentes de enfermedad tiroidea familiar, episodios depresivos refractarios o aquellos que usan determinados psicofármacos (ver secciones posteriores), u otras drogas, como amiodarona, con reconocida acción tiroidea.

La presente revisión pretende orientar respecto del uso de hormonas tiroideas en pacientes con trastornos del ánimo, hipotiroidismo subclínico, actualizar la relación entre hormonas tiroideas y sistema nervioso central (SNC), y revisar las interacciones entre psicofármacos y función tiroidea.

USO DE HORMONA TIROIDEA EN PSIQUIATRÍA

El uso de hormona tiroidea en pacientes con trastornos del ánimo está indicado en los portadores de una alteración tiroidea, o bien como acelerador o potenciador del tratamiento farmacológico en pacientes refractarios o que responden parcialmente a tratamiento y con niveles hormonales en rango normal.

Uso de hormona tiroidea en pacientes hipotiroideos. En estos pacientes se ha demostrado que el tratamiento debe seguirse bajo los conceptos clásicos que apuntan a la administración de tetraiodotironina (T4) en dosis suficientes para normalizar TSH. Sin embargo, la normalización de TSH debiera seguir criterios más estrictos que aquellos usados en sujetos sin patología psiquiátrica. En la actualidad se acepta la propuesta hecha por Haggerty¹⁰, que postula mantener los pacientes en que coexisten enfermedad tiroidea y un trastorno psiquiátrico con niveles de TSH por debajo del nivel de 3,0 μ U/ml y no de 5,0 μ U/ml, como se propone en población libre de patología psiquiátrica^{10,11}. Se postula que en las primeras etapas del hipotiroidismo el sistema nervioso central sería más sensible que los órganos periféricos, dando manifestaciones más precoces y reversibles con el uso de hormona tiroidea.

El uso de terapia combinada de triiodotironina (T3 + T4) ha sido sugerida por algunos autores^{12,13}, pero no parece tener ventajas sobre el uso de monoterapia con T4 en el control de los síntomas ansiosos, depresivos o cognitivos^{14,15}. Además, la sobredosis de T3 puede adicionar riesgos al tratamiento, como la pérdida de masa

ósea, lo cual puede resultar especialmente deletéreo en mujeres posmenopáusicas que ya pueden tener algún grado de disminución de su contenido mineral óseo. Un grupo de pacientes más sensible al uso de hormonas tiroideas son aquellos que padecen de patología cardiovascular, en particular aquellos que acusan una cardiopatía coronaria o arritmias previas al inicio de terapia. También es importante considerar que en algunos pacientes, en sobredosis, la hormona tiroidea puede provocar disfunción hepática con elevación de transaminasas. Finalmente, también está descrito que en enfermos con depresión bipolar el uso de T3 puede desencadenar episodios maníacos^{16,17}. Sin embargo, de acuerdo a la experiencia de los autores, el uso de T3 puede ser de utilidad en sujetos hipotiroideos que, una vez tratados con T4, no modifican sus valores basales de T3, aun después de normalizado el valor de TSH; en ellos se postula que existiría una falla en la conversión periférica de T4 a T3 (ver secciones siguientes y Figura 1) y dado que T3, y no T4, es el modulador final de la respuesta central a hormonas tiroideas es que estaría justificado su uso. La experiencia de

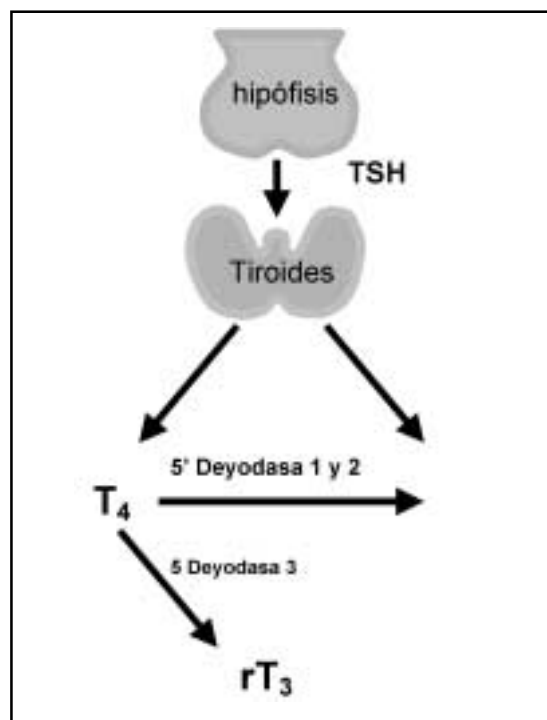


FIGURA 1. Metabolismo de la hormona tiroidea.

los autores es que, en este grupo particular de pacientes, la adición de dosis bajas de T3 a la terapia con T4, promueve una notoria y continua mejoría anímica. En estos casos, la administración de T3 debe realizarse en forma fraccionada, ya que por su vida media corta (aproximadamente 8 h) produce picos en la sangre que obligan al uso de dosis pequeñas en, al menos, 2 tomas diarias.

Uso de hormona tiroidea en pacientes sin enfermedad tiroidea. En estos casos, la hormona tiroidea se usa como un acelerador de la respuesta a psicofármacos¹⁸⁻²¹, que consiste en el uso conjunto con un antidepresivo para promover una respuesta más rápida, o como potenciador, que consiste en adicionar hormona tiroidea a un paciente en tratamiento que ha respondido de manera parcial o nula²²⁻²⁶.

La utilidad de administrar T3 en pacientes deprimidos sin enfermedad tiroidea, está apoyada por estudios doble ciego, controlados por placebo, potenciando la utilización de antidepresivos tricíclicos (ej: amitriptilina, imipramina) y con estudios no controlados para inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ej: fluoxetina, sertralina) e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Para este uso se recomienda T3 en dosis de 25 a 50 µg/día, por plazos de prueba de 2 a 4 semanas. Durante el tratamiento se debe observar la posible aparición de eventos adversos mencionados en la sección previa. El tiempo de mantención de la potenciación una vez obtenida la respuesta no es claro, sugiriéndose no suspenderlo mientras se mantenga el antidepresivo.

Otro uso de T3, administrado en dosis similares a las descritas, es el de acelerador de la respuesta antidepressiva. Nuevamente, los estudios controlados existentes son con antidepresivos tricíclicos²⁰, por lo que falta aún evidencia más concluyente con nuevos antidepresivos. Cabe destacar que la mejor respuesta en esta indicación se observa en mujeres, a diferencia de la potenciación en que no se describe mejor respuesta por sexo²⁶. Otro uso interesante de mencionar, es la combinación de T3 con terapia electroconvulsivante (TEC), con resultados alentadores en la respuesta antidepressiva y en menores efectos cognitivos de la TEC^{27,28}.

Respecto del uso de T4, existe una serie de estudios abiertos que demuestran que dosis suprafi-

siológicas de T4 (250-600 µg/día), son efectivas y bien toleradas cuando se agregan al tratamiento con antidepresivos o estabilizadores del ánimo, en pacientes con enfermedad afectiva monopolar o bipolar²⁹⁻³¹. Un hecho interesante de resaltar es la muy escasa o nula aparición de efectos adversos con estas dosis, a diferencia de lo que ocurre en pacientes con enfermedad tiroidea clásica. Así, los eventos cardiovasculares reportados son escasos y los signos de hipertiroidismo están ausentes en la mayor parte de ellos^{29,30,32}, incluso con el uso a largo plazo³³. Más aún, la pérdida de masa ósea no se verifica, y existen estudios que demuestran una ganancia en la densidad mineral ósea de pacientes tratados bajo este esquema^{33,34}. La razón de esta respuesta *sui generis*, que permite aliviar los síntomas depresivos sin que aparezcan efectos adversos, no es bien comprendida. Una posible explicación es que estos pacientes presenten una resistencia parcial a hormonas tiroideas, la cual sería posible superar sólo con el uso de macrodosis de esta hormona. Esta teoría se apoya en estudios en ratas «genéticamente depresivas» que mejoran la conducta depresiva con el uso de macrodosis de hormona tiroidea, lo cual ha sido interpretado como secundario a una disminución de la sensibilidad a la acción de hormonas tiroideas³⁵ (ver sección posterior).

EFFECTO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los mecanismos subyacentes a través de los cuales el funcionamiento tiroideo participa en la modulación de la psicopatología anímica y ansiosa no son del todo conocidos. Uno de los principales efectos de las hormonas tiroideas en el organismo, como es el aumento del consumo de oxígeno, no se ha demostrado en el SNC³⁶. Por tanto, son otros los mecanismos que deben mediar la acción de estas hormonas en el SNC.

En el SNC, los receptores para T3 interactúan con una serie de genes que poseen en sus regiones regulatorias TRE (*Thyroid Receptor Elements*), que son los encargados de transducir la acción de la hormona. Esta acción se produce sobre la expresión génica de al menos cinco familias de proteínas^{1,37-40}: proteínas de mielina, neurotrofinas y sus receptores, factores de transcripción, reguladores de *splicing* y proteínas invo-

lucradas en vías de señal intracelular. Estos receptores son abundantes en regiones como la amígdala e hipocampo, habiendo menos densidad de receptores en tronco y cerebelo.

Además, las hormonas tiroideas pueden actuar modulando el número de receptores alfa y beta adrenérgicos postsinápticos, tanto en corteza cerebral como en cerebelo⁴¹⁻⁴⁴. Este hecho podría ser relevante, considerando que la depresión sería en parte debida a una deficiencia de catecolaminas, en particular de norepinefrina^{45,46}. Así, en 1981 Whybrow y Prange⁴⁷ plantearon la hipótesis que las hormonas tiroideas, al aumentar la función del receptor beta adrenérgico, promueven la transmisión en vías noradrenérgicas centrales y aceleran su recuperación. 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 asociados a esta enfermedad^{46,48}.

Un novel mecanismo de acción de T3 ha sido postulado recientemente, el cual se expresaría a través de la modulación de la concentración de

serotonina intracerebral^{49,50}. Estudios en animales han demostrado que la administración tanto aguda como crónica de T3 induce un aumento en la neurotransmisión serotoninérgica, disminuyendo la sensibilidad de autorreceptores 5-HT_{1A} en el área del rafe, e incrementando la sensibilidad del receptor 5-HT₂^{51,52}. En seres humanos, se ha podido establecer una correlación positiva entre niveles plasmáticos de serotonina y la concentración circulante de T3^{53,54}. Por otra parte, se ha demostrado que la serotonina cerebral disminuye en el hipotiroidismo y aumenta en el hipertiroidismo⁵⁵⁻⁵⁷. Además, la disminución de serotonina intracerebral determina un aumento en la concentración de TRH (*Thyrotropin releasing hormone*), que secundariamente se traduce en una elevación de hormonas tiroideas, que a su vez induce un aumento de serotonina, completándose de esta forma un mecanismo de *feedback* entre tiroides y SNC en lo que respecta a serotonina intracerebral (Figura 2).

De esta forma se puede especular que el efecto sobre el ánimo que se produce con la

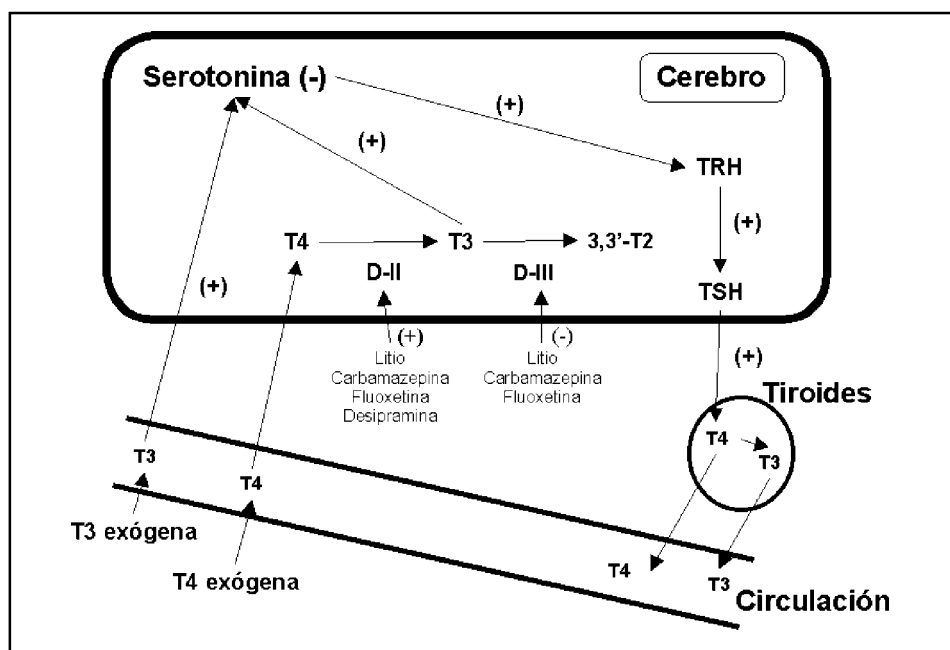


FIGURA 2. Interacción de serotonina cerebral y hormonas tiroideas. La disminución de serotonina activa el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides e incrementa la producción de T3, que a su vez incrementa los niveles de serotonina intracerebral. Se muestran además la acción de enzimas de yodasas y los fármacos que actúan sobre ella. DII y DIII corresponde a de yodasas II y III. 3,3'-T2 es diiodotironina. (Adaptado de Kirkegaard y Faber 1998⁴⁹), con autorización de los autores).

administración de hormona exógena se produciría por modulación (incremento) de la neurotransmisión serotoninérgica, al igual como lo hacen diversos antidepresivos. Sin embargo, otros efectos en el postreceptor pudieran ser tan importantes como los anteriormente mencionados. Lo que es claro, es que si no hay un funcionamiento óptimo de T3 en el SNC, lo cual no necesariamente se refleja a través de la medición de hormonas periféricas, se favorecen las condiciones para la aparición de una enfermedad anímica. Apoya esta afirmación la reciente confirmación de un aumento de los niveles de T3 a nivel de la amígdala, como vía final común para el efecto de fármacos antidepresivos, estabilizadores del ánimo y privación de sueño⁵⁸.

HORMONAS TIROIDEAS Y PSICOFÁRMACOS

Los psicofármacos y hormonas tiroideas poseen mecanismos de acción comunes, de hecho, ambos pueden modular el número de receptores postsinápticos y la concentración de serotonina intracerebral^{49,52}, mecanismos que eventualmente podrían potenciarse. Otras interacciones se conocen por determinaciones de hormonas tiroideas antes y después del uso de psicofármacos (Tabla 2). En la mayoría de ellas se demuestra que al administrar psicofármacos, tales como fluoxetina, desipramina e inhibidores de MAO, el efecto más constante es la disminución de los valores de T4

total y de la fracción libre de ésta⁸²⁻⁸⁵. Más aún, se ha postulado que los pacientes en los cuales se observa este efecto serían los que presentan mejor respuesta terapéutica^{83,85}. La interpretación de este hecho ha sido compleja, si se considera que el efecto de hormonas tiroideas es mayor en directa relación a sus niveles tanto en plasma como en cerebro. Una explicación plausible ha sido comunicada recientemente y atribuye a los psicofármacos (antidepresivos y ciertos estabilizadores del ánimo) una acción en las enzimas de yodasa I y II, encargadas de convertir T4 en T3. Estudios en animales han demostrado que fluoxetina, desipramina, litio y carbamazepina incrementan la actividad de esta enzima y con ello la metabolización de T4 a T3⁸⁶⁻⁸⁹; de este modo, los sujetos respondedores experimentarían una disminución de T4 como consecuencia de una mayor conversión a T3 (que secundariamente podría ejercer su efecto como inductor de receptores adrenérgicos, aumentar la neurotransmisión serotoninérgica o ambos). Más aún, también se ha objetivado que al menos litio, carbamazepina y fluoxetina disminuyen la actividad de la de yodasa III, encargada de metabolizar T3 a T2⁸⁶⁻⁸⁸; este mecanismo tendería a aumentar aún más los niveles de T3 produciendo un efecto sinérgico con el anteriormente descrito, acrecentando el efecto del psicofármaco (Figura 2).

En contraste con el efecto benéfico que presentan algunos psicofármacos, favoreciendo la producción de T3, también es bien conocido que

Tabla 2. Efectos de fármacos sobre hormonas tiroideas

Fármaco	T3	T4	TSH	AC	Referencias
Litio	↓	↓	↑	+ / ↑	(59-67)
Carbamazepina/Oxcarbamazepina	↓	↓	↔	↔ / +	(68-73)
Ácido valproico, Lamotrigina	↓ / ↔	↓ / ↔	↔	↔	(67-72, 74,75)
Gabapentina, Topiramato	↓ / ↔	↓ / ↔	↔	↔	(69,71,75)
Antidepresivos tricíclicos	↑ / ↔	↓	↔	↔	(76,77)
Antidepresivos ISRS	↑ / ↔	↓	↔	↔	(78)
Antidepresivos IMAOs	↔	↔	↔	↔	(79)
Antipsicóticos atípicos	↔	↔ / ↓	↔	↔	(80,81)
Antipsicóticos típicos	↔	↔	↔	↔	
Benzodiacepinas	↔	↔	↔	↔	

↓: disminuye; ↑: aumenta; ↔: sin efecto; +: anticuerpos positivos.

pueden tener un efecto deletéreo en la función tiroidea. La acción del litio es una de las más conocidas, ya que afectaría directamente la liberación y organificación del yodo. También puede activar la aparición de anticuerpos antitiroideos y secundariamente una tiroiditis crónica, que finalmente conduce a un hipotiroidismo. Aproximadamente 20% de los pacientes en tratamiento con litio desarrollan hipotiroidismo y este efecto se verifica generalmente durante los dos primeros años de tratamiento^{62,90}.

Otro psicofármaco que también ejerce un efecto nocivo en la concentración de hormonas tiroideas es carbamazepina, al inducir enzimas hepáticas que aceleran la metabolización de hormonas tiroideas, determinando una caída en los niveles de T4 y T3, tanto total como de sus fracciones libres. Sin embargo, llama la atención que esta disminución de la concentración de hormonas tiroideas no va acompañada de un incremento paralelo de la TSH, especulándose un efecto central de carbamazepina impidiendo la elevación de esta hormona^{91,92}. La observación clínica es que los pacientes en tratamiento con carbamazepina que presentan este efecto se benefician con el aporte de hormona tiroidea.

DIRECCIONES FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Existe consenso en la literatura especializada que éste constituye un campo en desarrollo donde persisten un sinnúmero de interrogantes. Dos nos parecen más relevantes y se relacionan con el metabolismo central y periférico de hormonas tiroideas, así como los fenómenos de resistencia a hormona tiroidea, tanto a nivel de receptor como postreceptor. Ambos fenómenos pueden alterar la acción de las hormonas tiroideas, sin que necesariamente exista una enfermedad en la glándula tiroides.

Metabolismo de hormonas tiroideas: Éste se encuentra controlado por la acción de las deydodasas, enzimas encargadas de convertir T4 en T3. En el ser humano se han descrito tres tipos de deydodasa, que se encuentran en distintos órganos, y en concentraciones diversas. Existen evidencias que pacientes con depresión podrían presentar una disfunción a este nivel, la cual se expresaría por niveles de T4 elevados, de T3 disminuidos, y por

una elevación de rT3, tanto en plasma como en líquido céfalo-raquídeo^{49,93-95}, concordante con un bloqueo de la deydodasa. La elevación de rT3 proviene de una metabolización alternativa de T4, que se produce al existir un bloqueo a su conversión fisiológica a T3 (Figura 1). Este bloqueo contribuiría a explicar el mejor efecto de la terapia con T3 que con T4 en pacientes depresivos²³. Algunas dudas subsisten en relación al origen de esta disfunción, ya que es un hecho conocido que la conversión periférica de hormonas tiroideas se puede afectar en una gran diversidad de condiciones, como la presencia de enfermedad orgánica debilitante, reducción de la ingesta de alimentos y uso de ciertos fármacos. Así, es posible que en episodios depresivos, esta inhibición sea secundaria a los factores que acompañan al cuadro depresivo y no relacionada primariamente con éste. Sin embargo, también podría tratarse de alteraciones primarias (genéticas o heredadas) de deficiencia de esta enzima, las cuales podrían explicar la aparición de cuadros depresivos en algunos de estos pacientes.

Resistencia a hormonas tiroideas: La resistencia a hormonas tiroideas es un síndrome caracterizado por una disminución de la respuesta de los tejidos a la acción de la hormona tiroidea^{96,97}. La magnitud de la resistencia hormonal es dependiente del grado de alteración del receptor y generalmente es secundario a una mutación de la subunidad β del receptor. Aun cuando la mayor parte de las resistencias son generalizadas, también se han descrito formas selectivas que comprometen sólo al receptor central (hipofisiario) o periférico, las cuales pueden expresarse clínicamente en forma diferente. Así, en las formas generalizadas de resistencia, el individuo aparece eumetabólico, con elevación de hormonas tiroideas en presencia de TSH normal. En cambio, en las formas selectivas de resistencia hipofisiaria o periférica, el paciente puede manifestar síntomas de hiper o hipotiroidismo. En sujetos depresivos no se ha demostrado la existencia de una resistencia genuina a hormonas tiroideas, sin embargo, existen evidencias clínicas de que pacientes depresivos particularmente refractarios podrían presentar una respuesta disminuida a la acción de hormona tiroidea (ver capítulo uso de hormonas tiroideas). Esto último estaría avalado por estudios en anima-

les de experimentación que han demostrado que cepas de ratas «genéticamente depresivas» presentarían una disminución de la sensibilidad a hormonas tiroideas. Al confirmarse una resistencia a hormonas tiroideas en pacientes depresivos, se

podría dar una explicación racional a la respuesta favorable que experimentan algunos pacientes con las terapias de potenciación. Además, podría justificar el uso de dosis suprafisiológicas de hormona tiroidea para alcanzar el eutiroidismo.

REFERENCIAS

1. YEN PM. Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. *Physiol Rev* 2001; 81: 1097-142.
2. BAUER M, SZUBA MP, WHYBROW P. Psychiatric and Behavioral Manifestations of Hyperthyroidism and Hypothyroidism. En: *Psychoneuroendocrinology: The Scientific Basis of Clinical Practice*. Rothschild, AJ, American Psychiatric Publishing, Inc., 2003; 419-44.
3. 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: 102-6.
4. PRANGE AJ J, HAGGERTY JJ JR, BROWNE JL, RICE J. Marginal Hypothyroidism in Mental Illness: Preliminary Assessment of Prevalence and Significance. En: *Neuropsychopharmacology*. Schmauss, M., 1990; 1: 352-61.
5. GOLD MS, POTTASH AL, EXTEIN I. Hypothyroidism and Depression. Evidence from Complete Thyroid Function Evaluation. *JAMA* 1981; 245: 1919-22.
6. COOPER DS. Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 260-5.
7. TALLIS F. Primary Hypothyroidism: A Case for Vigilance in the Psychological Treatment of Depression. *Br J Clin Psychol* 1993; 32 (Pt 3): 261-70.
8. HOWLAND RH. Thyroid Dysfunction in Refractory Depression: Implications for Pathophysiology and Treatment. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 47-54.
9. GLOGER S, FARDELLA C, SANTIS R, BITRÁN J. Relevance of the Thyroid Function Assessment in Psychiatric Patients. *Rev Méd Chile* 1997; 125: 1351-6.
10. HAGGERTY JJ JR, PRANGE AJ JR. Borderline Hypothyroidism and Depression. *Annu Rev Med* 1995; 46: 37-46.
11. COLE DP, THASE ME, MALLINGER AG, SOARES JC, LUTHER JF, KUPFER DJ ET AL. Slower Treatment Response in Bipolar Depression Predicted by Lower Pretreatment Thyroid Function. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 116-21.
12. BUNEVICIUS R, JAKUBONIEN N, JURKEVICIUS R, CERNICAT J, LASAS L, PRANGE AJ JR. Thyroxine vs Thyroxine Plus Triiodothyronine in Treatment of Hypothyroidism after Thyroidectomy for Graves' Disease. *Endocrine* 2002; 18: 129-33.
13. BUNEVICIUS R, PRANGE AJ. Mental Improvement after Replacement Therapy with Thyroxine Plus Triiodothyronine: Relationship to Cause of Hypothyroidism. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3: 167-74.
14. 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: 4551-5.
15. 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: 2952-8.
16. EVANS DL, STRAWN SK, HAGGERTY JJ JR, GARBUTT JC, BURNETT GB, PEDERSEN CA. Appearance of Mania in Drug-Resistant Bipolar Depressed Patients after Treatment with L-Triiodothyronine. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 521-2.
17. WHYBROW PC. The Therapeutic Use of Triiodothyronine and High Dose Thyroxine in Psychiatric Disorder. *Acta Med Austriaca* 1994; 21: 47-52.
18. PRANGE AJ J, WILSON IC, RAYBON SM. Enhancement of Imipramine Antidepressant Activity by Thyroid Hormone. *Am J Psychiatry* 1969; 126: 457-69.
19. WILSON IC, PRANGE AJ J, McCLANE TK. Thyroid Hormone Enhancement of Imipramine in Nonretarded Depression. *N Engl J Med* 1970; 282: 1063-7.
20. ALTSHULER LL, BAUER M, FRYE MA, GITLIN MJ, MINTZ J, SZUBA MP ET AL. Does Thyroid Supplementation Accelerate Tricyclic Antidepressant Response? A Review and Meta-Analysis of the Literature. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1617-22.

21. ALTSHULER LL, FRYE MA, GITLIN MJ. Acceleration and Augmentation Strategies for Treating Bipolar Depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 691-700.
22. JOFFE RT, SINGER W, LEVITT AJ, MACDONALD C. A Placebo-Controlled Comparison of Lithium and Triiodothyronine Augmentation of Tricyclic Antidepressants in Unipolar Refractory Depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 387-93.
23. JOFFE RT, SINGER W. A Comparison of Triiodothyronine and Thyroxine in the Potentiation of Tricyclic Antidepressants. *Psychiatry Res* 1990; 32: 241-51.
24. THASE ME, KUPFER DJ, JARRETT DB. Treatment of Imipramine-Resistant Recurrent Depression, I: An Open Clinical Trial of Adjunctive L-Triiodothyronine. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 385-8.
25. SPOOV J, LAHDELMA L. Should Thyroid Augmentation Precede Lithium Augmentation a Pilot Study. *J Affect Disord* 1998; 49: 235-9.
26. ARONSON R, OFFMAN HJ, JOFFE RT, NAYLOR CD. Triiodothyronine Augmentation in the Treatment of Refractory Depression. A Meta-Analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 842-8.
27. STERN RA, NEVELS CT, SHELHORSE ME, PROHASKA ML, MASON GA, PRANGE AJ JR. Antidepressant and Memory Effects of Combined Thyroid Hormone Treatment and Electroconvulsive Therapy: Preliminary Findings. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 623-7.
28. STERN RA, WHEALIN JM, MASON GA, NOONAN LR, SILVA SG, ARRUDA JE ET AL. Influence of L-Triiodothyronine on Memory Following Repeated Electroconvulsive Shock in Rats: Implications for Human Electroconvulsive Therapy. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 198-201.
29. RUDAS S, SCHMITZ M, PICHLER P, BAUMGARTNER A. Treatment of Refractory Chronic Depression and Dysthymia with High-Dose Thyroxine. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 229-33.
30. BAUER M, HELLEWEG R, GRAF KJ, BAUMGARTNER A. Treatment of Refractory Depression with High-Dose Thyroxine. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18: 444-55.
31. BAUER MS, WHYBROW PC. Rapid Cycling Bipolar Affective Disorder. II. Treatment of Refractory Rapid Cycling with High-Dose Levothyroxine: A Preliminary Study. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 435-40.
32. 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: 35-42.
33. GYULAI L, JAGGI J, BAUER MS, YOUNKIN S, RUBIN L, ATTIE M ET AL. Bone Mineral Density and L-Thyroxine Treatment in Rapidly Cycling Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 503-6.
34. GYULAI L, BAUER M, GARCIA-ESPANA F, HIERHOLZER J, BAUMGARTNER A, BERGHOFER A ET AL. Bone Mineral Density in Pre- and Post-Menopausal Women with Affective Disorder Treated with Long-Term L-Thyroxine Augmentation. *J Affect Disord* 2001; 66: 185-91.
35. REDEI EE, SOLBERG LC, KLUCZYNSKI JM, PARE WP. Paradoxical Hormonal and Behavioral Responses to Hypothyroid and Hyperthyroid States in the Wistar-Kyoto Rat. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24: 632-9.
36. SOKOLOFF L, WECHSLER RL, MANGOLD R, BALLS K, KETY SS. Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption in Hyperthyroidism before and after Treatment. *J Clin Invest* 1953; 32: 202-8.
37. FARSETTI A, MITSUHASHI T, DESVERGNE B, ROBBINS J, NIKODEM VM. Molecular Basis of Thyroid Hormone Regulation of Myelin Basic Protein Gene Expression in Rodent Brain. *J Biol Chem* 1991; 266: 23226-32.
38. FARSETTI A, DESVERGNE B, HALLENBECK P, ROBBINS J, NIKODEM VM. Characterization of Myelin Basic Protein Thyroid Hormone Response Element and Its Function in the Context of Native and Heterologous Promoter. *J Biol Chem* 1992; 267: 15784-8.
39. STRAIT KA, SCHWARTZ HL, SEYBOLD VS, LING NC, OPPENHEIMER JH. Immunofluorescence Localization of Thyroid Hormone Receptor Protein Beta 1 and Variant Alpha 2 in Selected Tissues: Cerebellar Purkinje Cells as a Model for Beta 1 Receptor-Mediated Developmental Effects of Thyroid Hormone in Brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3887-91.
40. CARLSON DJ, STRAIT KA, SCHWARTZ HL, OPPENHEIMER JH. Thyroid Hormone Receptor Isoform Content in Cultured Type 1 and Type 2 Astrocytes. *Endocrinology* 1996; 137: 911-7.
41. DRATMAN MB, FUTAESAKU Y, CRUTCHFIELD FL, BERMAN N, PAYNE B, SAR M ET AL. Iodine-125-Labeled Triiodothyronine in Rat Brain: Evidence for Localization in Discrete Neural Systems. *Science* 1982; 215: 309-12.
42. DRATMAN MB, CRUTCHFIELD FL, AXELROD J, COLBURN RW, THOA N. Localization of Triiodothyronine in Nerve Ending Fractions of Rat Brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 941-4.

43. DRATMAN MB, CRUTCHFIELD FL. Synaptosomal [125i] Triiodothyronine after Intravenous [125i] Thyroxine. *Am J Physiol* 1978; 235: E638-647.
44. JOFFE RT, SOKOLOV ST, SINGER W. Thyroid Hormone Treatment of Depression. *Thyroid* 1995; 5: 235-9.
45. SCHILDKRAUT JJ. The Catecholamine Hypothesis of Affective Disorders: A Review of Supporting Evidence. *Am J Psychiatry* 1965; 122: 509-22.
46. ATTERWILL CK, BUNN SJ, ATKINSON DJ, SMITH SL, HEAL DJ. Effects of Thyroid Status on Presynaptic Alpha 2-Adrenoceptor Function and Beta-Adrenoceptor Binding in the Rat Brain. *J Neural Transm* 1984; 59: 43-55.
47. WHYBROW PC, PRANGE AJ JR. A Hypothesis of Thyroid-Catecholamine-Receptor Interaction. Its Relevance to Affective Illness. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 106-13.
48. BILEZIKIAN JP, LOEB JN. The Influence of Hyperthyroidism and Hypothyroidism on Alpha- and Beta-Adrenergic Receptor Systems and Adrenergic Responsiveness. *Endocr Rev* 1983; 4: 378-88.
49. KIRKEGAARD C, FABER J. The Role of Thyroid Hormones in Depression. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 1-9.
50. SAVARD P, MERAND Y, DI PAOLO T, DUPONT A. Effects of Thyroid State on Serotonin, 5-Hydroxyindoleacetic Acid and Substance P Contents in Discrete Brain Nuclei of Adult Rats. *Neuroscience* 1983; 10: 1399-404.
51. SANDRINI M, VITALE G, VERGONI AV, OTTANI A, BERTOLINI A. Effect of Acute and Chronic Treatment with Triiodothyronine on Serotonin Levels and Serotonergic Receptor Subtypes in the Rat Brain. *Life Sci* 1996; 58: 1551-9.
52. BAUER M, HEINZ A, WHYBROW PC. Thyroid Hormones, Serotonin and Mood: Of Synergy and Significance in the Adult Brain. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 140-56.
53. UPADHYAYA I, AGRAWAL JK, DUBEY GP, UDUPA KN. Biogenic Amines and Thyrototoxicosis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992; 126: 315-8.
54. 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: 713-9.
55. SINGHAL RL, RASTOGI RB, HRDINA PD. Brain Biogenic Amines and Altered Thyroid Function. *Life Sci* 1975; 17: 1617-26.
56. RASTOGI RB, SINGHAL RL. Influence of Neonatal and Adult Hyperthyroidism on Behavior and Biosynthetic Capacity for Norepinephrine, Dopamine and 5-Hydroxytryptamine in Rat Brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; 198: 609-18.
57. ATTERWILL CK. Effect of Acute and Chronic Triiodothyronine (T3) Administration to Rats on Central 5-Ht and Dopamine-Mediated Behavioural Responses and Related Brain Biochemistry. *Neuropharmacology* 1981; 20: 131-44.
58. PINNA G, BROEDEL O, ERAVCI M, STOLTENBURG-DIDINGER G, PLUECKHAN H, FUXIUS S ET AL. Thyroid Hormones in the Rat Amygdala as Common Targets for Antidepressant Drugs, Mood Stabilizers, and Sleep Deprivation. *Biological Psychiatry* 2003; 54: 1049-59.
59. BSCHOR T, BAETHGE C, ADLI M, LEWITZKA U, EICHMANN U, BAUER M. Hypothalamic-Pituitary-Thyroid System Activity During Lithium Augmentation Therapy in Patients with Unipolar Major Depression. *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28: 210-16.
60. HAGGERTY JJ JR, SILVA SG, MARQUARDT M, MASON GA, CHANG HY, EVANS DL ET AL. Prevalence of Anti-thyroid Antibodies in Mood Disorders. *Depress Anxiety* 1997; 5: 91-6.
61. RAPAPORT MH, SCHMIDT ME, RISINGER R, MANJI H. The Effects of Prolonged Lithium Exposure on the Immune System of Normal Control Subjects: Serial Serum Soluble Interleukin-2 Receptor and Antithyroid Antibody Measurements. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 761-6.
62. BOCCHETTA A, BERNARDI F, PEDDITZI M, LOVISELLI A, VELLUZZI F, MARTINO E ET AL. Thyroid Abnormalities During Lithium Treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83: 193-8.
63. BOCCHETTA A, BERNARDI F, BURRAI C, PEDDITZI M, LOVISELLI A, VELLUZZI F ET AL. The Course of Thyroid Abnormalities During Lithium Treatment: A Two-Year Follow-up Study. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86: 38-41.
64. HAGGERTY JJ JR, EVANS DL, GOLDEN RN, PEDERSEN CA, SIMON JS, NEMEROFF CB. The Presence of Anti-thyroid Antibodies in Patients with Affective and Nonaffective Psychiatric Disorders. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 51-60.
65. MYERS DH, CARTER RA, BURNS BH, ARMOND A, HUSSAIN SB, CHENGAPA VK. A Prospective Study of the Effects of Lithium on Thyroid Function and on the Prevalence of Antithyroid Antibodies. *Psychol Med* 1985; 15: 55-61.

66. DENIKER P, EYQUEM A, BERNHEIM R, LOO H, DELARUE P. Thyroid Autoantibody Levels During Lithium Therapy. *Neuropsychobiology* 1978; 4: 270-5.
67. BARCLAY ML, BROWNLIE BE, TURNER JG, WELLS JE. Lithium Associated Thyrotoxicosis: A Report of 14 Cases, with Statistical Analysis of Incidence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 759-64.
68. YUKSEL A, YALCIN E, CENANI A. Influence of Long-Term Carbamazepine Treatment on Thyroid Function. *Acta Paediatr Jpn* 1993; 35: 229-32.
69. ISOJARVI JI, PAKARINEN AJ, MYLLYLÄ VV. Thyroid Function with Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 1992; 33: 142-8.
70. EIRIS-PUNAL J, DEL RÍO-GARMA M, DEL RÍO-GARMA MC, LOJO-ROCAMONDE S, NOVO-RODRÍGUEZ I, CASTRO-GAGO M. Long-Term Treatment of Children with Epilepsy with Valproate or Carbamazepine May Cause Subclinical Hypothyroidism. *Epilepsia* 1999; 40: 1761-6.
71. ZHU SQ, LIU XM, RUAN XZ, CAI Z. Changes of Thyroid Hormone Levels in Epileptic Patients. *J Tongji Med Univ* 1994; 14: 119-23.
72. ISOJARVI JI, TURKKA J, PAKARINEN AJ, KOTILA M, RATTYA J, MYLLYLÄ VV. Thyroid Function in Men Taking Carbamazepine, Oxcarbazepine, or Valproate for Epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 930-4.
73. PREMACHANDRA BN, RADPARVAR A, BURMAN K, WILLIAMS IK. Apparent Increase in Type I 5'-Deiodinase Activity Induced by Antiepileptic Medication in Mentally Retarded Subjects. *Horm Res* 2002; 58: 273-8.
74. ERICSSON UB, BJERRE I, FORSGREN M, IVARSSON SA. Thyroglobulin and Thyroid Hormones in Patients on Long-Term Treatment with Phenytoin, Carbamazepine, and Valproic Acid. *Epilepsia* 1985; 26: 594-6.
75. LARKIN JG, MACPHEE GJ, BEASTALL GH, BRODIE MJ. Thyroid Hormone Concentrations in Epileptic Patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 213-6.
76. BRADY KT, LYDIARD RB, KELLNER CH, JOFFE R, LAIRD LK, MORTON WA ET AL. A Comparison of the Effects of Imipramine and Fluvoxamine on the Thyroid Axis. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 778-9.
77. BRADY KT, ANTON RF. The Thyroid Axis and Desipramine Treatment in Depression. *Biol Psychiatry* 1989; 25: 703-9.
78. SHELTON RC, WINN S, EKHTORE N, LOOSEN PT. The Effects of Antidepressants on the Thyroid Axis in Depression. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 120-6.
79. JOFFE RT, SINGER W. Effect of Phenelzine on Thyroid Function in Depressed Patients. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 1033-5.
80. FERET BM, CALEY CF. Possible Hypothyroidism Associated with Quetiapine. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 483-6.
81. MCMANUS DQ, ARVANITIS LA, KOWALCYK BB. Quetiapine, a Novel Antipsychotic: Experience in Elderly Patients with Psychotic Disorders. Seroquel Trial 48 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 292-8.
82. DUVAL F, MOKRANI MC, CROCQ MA, JAUTZ M, BAILEY P, DIEP TS ET AL. Effect of Antidepressant Medication on Morning and Evening Thyroid Function Tests During a Major Depressive Episode. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 833-40.
83. SOKOLOV ST, KUTCHER SP, JOFFE RT. Changes in Thyroid Hormone Levels Associated with Desipramine Response in Adolescent Depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996; 20: 1053-63.
84. JOFFE RT, SINGER W. Antidepressants and Thyroid Hormone Levels. *Acta Med Austriaca* 1992; 19 Suppl 1: 96-7.
85. KUSALIC M, ENGELSMANN F, BRADWEIN J. Thyroid Functioning During Treatment for Depression. *J Psychiatry Neurosci* 1993; 18: 260-3.
86. 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: 771-4.
87. BAUMGARTNER A, CAMPOS-BARROS A, GAIO U, HESSENIUS C, FLECHNER A, MEINHOLD H. Carbamazepine Affects Triiodothyronine Production and Metabolization in Rat Hippocampus. *Life Sci* 1994; 54: PL401-407.
88. BAUMGARTNER A, DUBEYKO M, CAMPOS-BARROS A, ERAVCI M, MEINHOLD H. Subchronic Administration of Fluoxetine to Rats Affects Triiodothyronine Production and Deiodination in Regions of the Cortex and in the Limbic Forebrain. *Brain Res* 1994; 635: 68-74.
89. CAMPOS-BARROS A, MEINHOLD H, STULA M, MULLER F, KOHLER R, ERAVCI M ET AL. The Influence of Desipramine on Thyroid Hormone Metabolism in Rat Brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268: 1143-52.
90. BARSANO CP. Other Forms of Primary Hypothyroidism. En: *The Thyroid*. Utigerm R, Lippincott-Raven, 1996; 771-2.

91. ROY-BYRNE PP, JOFFE RT, UHDE TW. Carbamazepine and Thyroid Function in Affective II Patient. Clinical and Theoretical Implications. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 1150-3.
92. WENZEL KW. Disturbances of Thyroid Function Tests by Drugs. *Acta Med Austriaca* 1996; 23: 57-60.
93. BAUMGARTNER A, GRAF KJ, KURTEN I, MEINHOLD H. The Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis in Psychiatric Patients and Healthy Subjects: Parts 1-4. *Psychiatry Res* 1988; 24: 271-332.
94. KIRKEGAARD C, FABER J. Free Thyroxine and 3,3',5'-Triiodothyronine Levels in Cerebrospinal Fluid in Patients with Endogenous Depression. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 124: 166-72.
95. KIRKEGAARD C, FABER J. Influence of Free Thyroid Hormone Levels on the TSH Response to TRH in Endogenous Depression. *Psychoneuroendocrinology* 1986; 11: 491-7.
96. REFETOFF S. Resistance to Thyroid Hormone. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997; 6: 132-4.
97. WEISS RE, REFETOFF S. Resistance to Thyroid Hormone. *Rev Endocr Metab Disord* 2000; 1: 97-108.