

# La alteración en el patrón de sueño se asocia a la persistencia de síntomas depresivos en pacientes hipotiroideos después del tratamiento con LT4

## The sleep pattern disturbance may be associated to the persistence of depressive symptoms in hypothyroid patients after LT4 treatment

José Bonet<sup>1</sup> e Inés Manzanos<sup>2</sup>

**Introduction:** Given the frequent association between thyroid hormones and emotional symptoms, the aims of this research were to check the occurrence of depressive symptoms in patients with primary hypothyroidism, to study the reversibility of such symptoms after LT4 treatment and to evaluate the existence of predictive symptoms of response/no-response to LT4 only treatment. **Methods:** 70 primary hypothyroidism female patients (TSHmean: 16 uU/mO) were assessed with Beck Depression Inventory (BDI). They were all treated solely with LT4. TSH value was tested after treatment and patients who had previously shown depressive symptoms were re-assessed with BDI. **Results:** 51.4% showed depressive symptoms prior to treatment (TSH: 20.1 uU/ml SE: 4.7; BDI: 23.8 SE: 1.1), 75% of those patients showed no symptoms after LT4 treatment (TSH: 1.63 uU/ml SE: 0.28; BDI: 8 SE: 1), but in the remaining 25% those symptoms persisted (TSH: 1.25 uU/ml SE: 0.29; BDI 24 SE: 2). Sleep disturbance, item 16, is the only factor with significant persistence ( $p \geq 0.045$ ) after treatment. **Conclusions:** 51.4% of the hypothyroidism patients showed depressive symptoms; hypothyroidism treatment was adequate to normalize TSH values in all the cases and to reverse depressive symptoms in 75% of them while 25% remain with depressive symptoms. Within this group, the persistence of sleep disturbance could be considered to be a predictive, no-response symptom and would point to the need to re-evaluate diagnosis and to consider the addition of another treatment.

**Key words:** Depression, Hypothyroidism, Sleep disturbances.  
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2014; 52 (1): 29-36

### Introducción

Desde hace décadas es conocida la relación entre hipotiroidismo y los estados de ánimo depresivos. En 1888 The Committee Of Clinical Society of London reportaba que el 36% de los

pacientes con mixedema presentaban también "síntomas de insanía"<sup>1</sup>; en 1949, Asher describe esta misma asociación y la llama "Locura mixedematosa" afirmando que dichos síntomas revierten con la corrección del hipotiroidismo<sup>2</sup>. Descripciones posteriores y el uso de metodología estandarizada

Recibido: 12/03/2014

Aceptado: 29/04/2014

Los autores no presentan ningún tipo de conflicto de interés.

<sup>1</sup> Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Centro de Endocrinología y Metabolismo, Junín (BA). Argentina.

como test psicológicos y escalas psiquiátricas para la detección de depresión, hicieron que las observaciones fueran más objetivas y certeras; hoy en día, algunos autores consideran que el hipotiroidismo puede ser una causa reversible de depresión<sup>3</sup>. La Medical Guidelines for Clinical Practice for the Evaluation and Treatment of Hyperthyroidism and Hypothyroidism publicada por la American Association of Clinical Endocrinologists, establece que el diagnóstico de hipotiroidismo clínico o subclínico debe ser considerado en cada paciente con depresión<sup>4</sup>.

Boswell, en una reciente revisión, informa que la prevalencia de síntomas depresivos en pacientes hipotiroideos es cercana al 50%, y la prevalencia de hipotiroidismo en población psiquiátrica lo es del 8%<sup>5</sup>. Otros autores reportan un rango mayor que abarca del 8 al 17% de hipotiroidismo en pacientes con episodios depresivos<sup>6</sup>. Esta relación se incrementa cuando se asocia hipotiroidismo con depresión refractaria, Howland reporta un 52% de hipotiroidismo subclínico en dicha población<sup>7</sup>. La presencia de anticuerpos antitiroideos también se asocia a síntomas depresivos en un 20%, cifra de relevancia si la comparamos con el 5-10% que se encuentran en población general<sup>8-9</sup>.

La síntesis y secreción de las HT, tiroxina (T4) y triiodotironina (T3), por la glándula tiroides está regulada por un mecanismo de retroalimentación negativa que involucra la secreción y liberación hipotalámica de TRH (hormona liberadora de tirotrófina) y de TSH (tirotrófina) hipofisaria, constituyendo así el eje hipotálamo hipofisario (pituitario) tiroideo (HPT). La glándula tiroides sintetiza y libera T4 en mayor proporción, pero T3 es la hormona biológicamente activa; la conversión de T4 a T3 es llevada a cabo por enzimas llamadas deiodinasas que se encuentran en los órganos diana<sup>10</sup>.

La acción de las hormonas tiroideas (HT) en el cerebro, es esencial para su maduración y desarrollo, regulando la citoarquitectura, crecimiento, sinaptogénesis y migración neuronal; como también para la función cerebral durante toda la vida. Esta acción de las HT, en el cerebro está controlada por un mecanismo regulatorio muy eficiente que involucra, la secreción tiroidea de T4 y T3, su transporte

hacia el cerebro, la conversión de T4 a T3 intracerebral y la unión al receptor nuclear para T3 (TR3) que se encuentra ampliamente distribuido en el SNC: corteza cerebral, hipocampo, amígdala, núcleo accumbens, cerebelo, cuerpo estriado, bulbo olfatorio, hipotálamo, hipófisis, retina y oído interno<sup>11,12</sup>.

El HPT despierta un gran interés en la biología de la depresión, como en su respuesta a los tratamientos con drogas antidepresivas, dado que las HT incrementan la neurotransmisión serotoninérgica por reducción de la sensibilidad de los receptores 5-HT1a en el área del rafe, aumentan la sensibilidad de los receptores 5-HT2 en la corteza cerebral, y aumentan la síntesis y liberación de receptores 5 HT en hipocampo y corteza cerebral. También estimulan la actividad de los receptores adrenérgicos, aumentando su densidad y sensibilidad; a su vez las catecolaminas liberadas estimulan la conversión de T4 a T3<sup>13</sup>.

El mecanismo fisiopatológico entre depresión e hipotiroidismo, ha sido estudiado desde hace mucho tiempo aunque aún no está esclarecido totalmente. En el hipotiroidismo se ha reportado una disminución de la neurotransmisión serotoninérgica y de la conductibilidad adrenérgica<sup>14,15,16</sup>. A su vez en los pacientes depresivos, se encuentra una disminución de la transtiretina (TTR), proteína que transporta a las HT en el LCR<sup>17</sup>. Otros estudios demostraron que la administración de HT incrementaría la expresión del factor neurotrófico del cerebro (BDNF) hipocampal<sup>18</sup>. Es conocido también que el TRH tiene, además de su acción sobre el HPT, un efecto antidepresivo central extrahipotalámico<sup>19</sup>.

Los síntomas depresivos en los pacientes hipotiroideos son revertidos en la mayoría de los casos cuando se restaura el estado de eutiroidismo, por ello el tratamiento con HT fue postulado, con diferentes resultados, como tratamiento único o como potenciador del tratamiento antidepresivo. De acuerdo con The National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines el tratamiento recomendado para el hipotiroidismo es la monoterapia con Levotiroxina (LT4) a razón de 1,6 ug/kg/día considerando como óptimos los valores de TSH 0.5-2.0 uU/ml post tratamiento<sup>20</sup>.

El objetivo de este trabajo fue: 1) Comprobar la

presencia de síntomas depresivos y su relación con los valores de TSH en pacientes con hipotiroidismo primario; 2) Estudiar la reversibilidad de los síntomas depresivos luego del tratamiento del hipotiroidismo con LT4 como única droga y 3) Evaluar la existencia de síntomas que pudieran ser predictores de la respuesta /no respuesta al tratamiento.

## Método

El estudio se realizó en el Centro de Endocrinología y Metabolismo de la ciudad de Junín (Bs.As.) Argentina, sobre una muestra de 70 mujeres (edad 45,5 años ES 1,5) con hipotiroidismo primario que posterior al diagnóstico fueron tratadas con Levotiroxina a razón de 1,6 ug/kg/día durante un período no menor a 6 meses. Se consideró hipotiroidismo primario a TSH: > 5.00 uU/ml (Quimioluminiscencia). Ninguna de las 70 pacientes presentaba enfermedad psiquiátrica previa al diagnóstico del hipotiroidismo, tampoco recibían medicación antidepressiva o que pudiera alterar los resultados de la muestra, el tratamiento del hipotiroidismo fue realizado solamente con Levotiroxina y no se agregó tratamiento antidepressivo en ningún caso.

Los síntomas depresivos se evaluaron mediante el Cuestionario para Depresión de Beck (BDI). El BDI es un cuestionario de auto administración que consta de 21 ítems, en cada uno de los cuales se deberá elegir aquella frase entre un conjunto de cuatro alternativas, siempre ordenadas por su gravedad, que mejor se aproxime al estado del paciente durante la última semana incluyendo el día en que completa el inventario. Cada ítem se valora de 0 a 3 puntos en función de la alternativa escogida. La puntuación total de los 21 ítems varía de 0 a 63 puntos. En el caso de que se elija más de una alternativa en un ítem dado, se considera sólo la puntuación de la frase elegida de mayor gravedad; el ítem 19, Pérdida de Peso, sólo se valora si el paciente indica no estar bajo tratamiento para adelgazar, en el caso de que lo esté, se otorga una puntuación de 0 puntos. Se consideró presencia de síntomas depresivos a BDI  $\geq$  17 puntos<sup>21,22</sup>.

El estudio se realizó en 2 etapas. Primera etapa: Se administró el BDI a 70 pacientes hipotiroideas

previo al tratamiento del hipotiroidismo, Segunda etapa: Se retomó el BDI a las pacientes que hubieran presentado síntomas depresivos en la primera parte del trabajo, luego del tratamiento del hipotiroidismo durante un período no menor a 6 meses y se determinó en valor de TSH en todas las pacientes pre y post tratamiento.

Para saber si alguno/s de los síntomas depresivos en los pacientes hipotiroideos que estaban deprimidos pretratamiento podrían ser predictores de la persistencia de depresión post tratamiento con levotiroxina, es que se extrajeron, los ítems que más puntuaron en el BDI pre tratamiento y se comparó a estos mismos ítems post tratamiento del hipotiroidismo. Se consideró que la persistencia significativamente alta de alguno de estos síntomas post tratamiento, y presentes en el pretratamiento, podría ser un indicador o predictor temprano de respuesta o no al tratamiento.

Para el análisis estadístico se utilizaron la Prueba de Mann Whitney U Test, Test de Wilcoxon, los resultados se expresan en media  $\pm$  ES, mediana  $\pm$  DS se consideró significativa p: 0,005.

## Resultados

En una muestra de 70 mujeres (edad 45,5 años ES 1,5) con hipotiroidismo primario (TSH = 16,7 uU/ml, ES 2,5) se evaluó la presencia de síntomas depresivos mediante el BDI (media 17 p ES 1,1). Se encontró que 36 pacientes (51,4%) presentaron síntomas depresivos (BDI 23,8 ES 1,1; TSH: 20,1 uU/ml ES 4,7; Edad 45 años ES 2,0) y que en 34 pacientes (48,6%) no los presentaron. (BDI: 9,7 ES 0,6; TSH: 13,0 uU/ml ES 1,2; Edad: 46 años ES 2.2) (Tabla 1).

Luego del tratamiento del hipotiroidismo primario se retomó el BDI a las 36 pacientes que presentaron síntomas depresivos en la primera parte del trabajo (TSH post tratamiento 1,54 uU/ml ES 0,22) y comprobamos que 27 pacientes (75%) no presentaron síntomas depresivos, (BDI: 8 p ES 1; TSH: 1,63 uU/ml ES 0,28; Edad 46 años ES 2) y que en 9 pacientes (25%) estos síntomas persistían (BDI 24p. ES 2; TSH: 1,25 uU/ml ES 0,29; Edad 41 años ES 2) (Tabla 2).

**Tabla 1. Resultados de 70 pacientes hipotiroideos antes del tratamiento con LT4**

	Deprimidos n: 36 (51,4%) media	No deprimidos n: 34 (48,6%) media	Total n: 70 (100%) media	p*
TSH uU/ml	20,1 ES 4,7	13,0 ES 1,2	16,7 ES 2,5	0,805
BDI puntos	23,8 ES 1,1	9,7 ES 0,6	17 ES 1,1	< 0,001
Edad años	45 ES 2,0	46 ES 2,2	45,5 ES 1,5	0,800

\*Mann Whitney U test.

**Tabla 2. Resultados post tratamiento de los pacientes deprimidos pre tratamiento del hipotiroidismo**

	Deprimidos n: 9 (25%) media	No deprimidos n: 27 (75%) media	Total n: 36 (100%) media	p*
TSH Uu/ml	1,25 ES 0,29	1,63 ES 0,28	1,54 ES 0,22	0,858
BDI puntos	24 ES 2	8 ES 1	12 ES 1	< 0,001
Edad años	41 ES 4	46 ES 2	45 ES 2	0,428

\*Mann Whitney U Test.

**Tabla 3. Ítems más frecuentes encontrados en BDI de pacientes deprimidos pre y post tratamiento del hipotiroidismo**

Ítems	Deprimidos pretratamiento (n: 36)			Deprimidos post tratamiento (n: 9)			p*
	media	mediana	d.s.	media	mediana	d.s.	
Indecisión	1,66	2	0,96	0,77	2	1,23	≤ 0,4352
Dific. en el sueño	1,55	1,5	1,02	2,22	3	1	≤ 0,04545
Cansancio	1,55	1	0,91	1,77	1	1,01	≤ 0,7442
Libido	1,83	2	0,97	2,00	1	1,13	≤ 0,3491

\*Test de Wilcoxon.

Los ítems del BDI que más puntuaron en las 36 pacientes que presentaron síntomas depresivos pre tratamiento fueron: Estado de ánimo (ítem 1), Indecisión (ítem 13), Dificultad en el sueño (ítem 16), Cansancio, (ítem 17) y Alteración de la libido (ítem 21). En las 9 pacientes con síntomas depresivos post tratamiento los ítems que persistían fueron: Estado de ánimo (ítem 1), Autoacusación (ítem 8), Indecisión (ítem 13), Dificultad en el sueño (ítem 16), Cansancio, (ítem 17) y Libido (ítem 21). En la Tabla 3, vemos el análisis y la comparación de los síntomas persistentes; siendo el ítem dificultad en el sueño, el único que logra una diferencia significativa ( $p \leq 0,045$ ).

## Discusión

En nuestra muestra de 70 mujeres con hipotiroidismo primario se observó un alto porcentaje de pacientes con síntomas depresivos (51,4%), resultado que coincide con la literatura internacional, que viene estudiando desde hace muchos años esta relación, No se encontró correlación entre los valores de TSH y la presencia o no de los síntomas depresivos.

En la segunda parte del trabajo, luego del tratamiento del hipotiroidismo con LT4, en dosis adecuadas, y durante un tiempo no menor a 6 meses, se analizó a los pacientes que presentaron

síntomas depresivos en la primera parte del trabajo, y se encontró que la mayoría, (75%) de las pacientes, no presentaron síntomas depresivos. Por lo cual se deduce que el tratamiento sugerido para el hipotiroidismo con LT4 como única droga fue el adecuado para normalizar los valores de TSH en todos los casos, como para mejorar los síntomas depresivos en un alto porcentaje. Podemos pensar que la LT4 que llega al cerebro, produce su acción sobre el hipotálamo e hipófisis, y también ejerce una acción directa, moduladora, o indirecta sobre los mecanismos neurales que desencadenaron los síntomas depresivos, porque la mayoría de las pacientes no los presentaron más.

Pero de este grupo queda un 25%, en los que si bien se normalizaron los valores de TSH, las pacientes permanecieron con síntomas depresivos luego del tratamiento; más aún, no se produjo ningún descenso en los valores totales del BDI. Entonces, el mecanismo de retroalimentación de las HT sobre el eje tiroideo funcionó correctamente para normalizar los valores de TSH pero no para los mecanismos que desencadenaron los síntomas depresivos.

Para intentar explicar estos hechos podemos conjeturar varias eventualidades. En primer lugar, que exista una comorbilidad entre el Hipotiroidismo y el Trastorno Depresivo Mayor, que acorde a la literatura el porcentaje de hipotiroidismo en pacientes con TDM es entre 8-17%<sup>6,23</sup>. Haggerty sugiere que en pacientes en los que coexistan hipotiroidismo con TDM los valores de TSH deberían estar, luego del tratamiento con LT4, por debajo de 3 uU/ml, ya que considera que los síntomas depresivos tienen relación con el valor de TSH<sup>24</sup>. En nuestros pacientes los valores de TSH post tratamiento, tanto en los que presentan síntomas depresivos como en los que no los presentan, se encontraron por debajo de los 3 uU/ml propuestos, por lo cual decimos que no es el valor de TSH lo que determinó la persistencia de los síntomas en estos pacientes.

Krausz estudió la perfusión cerebral medida por SPECT comparando pacientes hipotiroideos y con TDM antes y después de sus respectivos tratamientos, con LT4 para hipotiroidismo y con IRSS o Tricíclicos para la depresión y concluyen que los

síntomas afectivos en el hipotiroidismo estarían mediados por circuitos cerebrales diferentes a los de la depresión mayor<sup>25</sup>.

Para entender esto es importante tener en cuenta la muy ajustada regulación de las HT en el cerebro, dado que difiere en algunos aspectos de la regulación periférica. En el cerebro los mediadores que regulan la acción en el feed-back sobre el eje hipotálamo hipofisario no son exactamente los mismos que actúan en otros circuitos cerebrales, como la amígdala o el hipocampo, directamente involucrados en la regulación afectiva. El mecanismo aceptado actualmente para regular la disponibilidad de T3 cerebral considera que la T4 atraviesa la barrera hematoencefálica mediante los transportadores de membrana MCT8 (Monocarboxylate Transporter 8) que transporta T3 y T4; y OATP (Organic Anion Transporter Proteín) que transporta solamente T4. Esta, luego es captada por células de la glía: astrocitos y tanicitos en donde es desyodada a T3 por acción de la enzima deiodinasa tipo 2 (D2) mientras que en la periferia esta deiodinación ocurre en el citoplasma celular y básicamente a expensas de la deiodinasa tipo 1 (D1). La T3 formada en la glía llegaría luego a las neuronas fundamentalmente a través del transportador MCT8, aunque existen otros transportadores que también se expresan en la membrana neuronal. La T3 que llega al hipotálamo y a la hipófisis proviene de los tanicitos, mientras que la que llega a las neuronas del hipocampo, amígdala, corteza frontal proviene tanto de los tanicitos como de los astrocitos<sup>10</sup>. Estos caminos diferenciados, harían posible conjeturar que alteraciones en el transporte, pudieran estar originando respuestas diferentes en hipotálamo-hipófisis que en otras áreas cerebrales, fundamentalmente las relacionadas con el sistema límbico, y por lo tanto con síntomas afectivos<sup>26,27</sup>.

También se ha conjeturado que isoformas de D2 pudieran generar respuestas diferentes. Se halló una alta expresión del RNA mensajero de D2 en corteza cerebral, hipocampo, amígdala, sistema límbico y cerebelo, además, recientemente se identificaron 2 polimorfismos en el gen de D2<sup>28</sup>. En resumen, cambios sutiles en la actividad de estos polimorfismos podrían tener un fuerte impacto

en la disponibilidad de T3 cerebral en los circuitos vinculados con la sintomatología afectiva en forma diferente a la del hipotálamo-hipófisis.

Los receptores para T3 (TR3) se encuentran ampliamente distribuidos en el cerebro y existen varias isoformas de los mismos (TRa, TRb); no se conoce la razón de la existencia de varias formas de receptores, como tampoco su rol fisiológico. Experimentos en animales con deficiencias en isoformas específicas se ha demostrado que TR $\beta$ -2 se encuentra exclusivamente en hipotálamo, hipófisis, retina y oído interno, y es el responsable de la contra regulación negativa de TRH y TSH; representa al 10% de los receptores mientras que el TR $\beta$ -1 está localizado en corteza cerebral, hipocampo, núcleo accumbens y cuerpo estriado<sup>11,15</sup>. Esto podría explicar la función diferente de las HT sobre el eje tiroideo de las áreas del sistema límbico; podría deberse a una diferencia en la ubicación y variabilidad en la función de las isoformas de los receptores<sup>29</sup>.

Con respecto a nuestro tercer objetivo, la posibilidad de encontrar síntomas precursores o indicadores de respuesta o no respuesta de los síntomas depresivos al tratamiento que pudieran ser de utilidad en la terapéutica temprana, en el análisis de los síntomas depresivos, surge una diferencia significativa en la persistencia de alteraciones en el sueño en los pacientes deprimidos pre y post tratamiento. El ítem 16 del BDI evalúa dificultad en el sueño en términos generales, e incluye los siguientes sub ítems que el sujeto tiene que indicar: 1) Duermo tan bien como antes; 2) No duermo tan bien como antes; 3) Me despierto 1-2 h antes de lo habitual y me cuesta volverme a dormir; 4) Me despierto varias horas antes de lo habitual y me cuesta volver a dormir. Podemos decir que se evalúa insomnio, y alteraciones en el patrón de sueño.

La existencia de trastornos del sueño en sujetos depresivos es bien conocida, aproximadamente, el 80% de estos pacientes expresan un deterioro en la cantidad y en la calidad de su sueño, estas alteraciones pueden presentarse sólo durante el episodio depresivo (marcador de estado), anteceder al episodio clínico (marcador de rasgo) o persistir luego del tratamiento con antidepresivos; se lo suele considerar como un predictor de recurrencia de

episodios depresivos, aún sin otra sintomatología clínica<sup>30,31</sup>.

Si la alteración del sueño es causa o consecuencia de la depresión<sup>32</sup> es un tema intensamente estudiado y de discusión. El acortamiento de la latencia de sueño REM en los pacientes deprimidos es el parámetro de sueño que más atención ha recibido; se lo ha propuesto como un posible marcador biológico de la depresión<sup>33</sup>. Estudios recientes muestran correlación entre sueño y serotonina, y en trabajos en animales vemos que la restricción crónica del sueño produce cambios en la neurotransmisión serotoninérgica, sistema que, como habíamos visto, está involucrado tanto en los procesos depresivos como en el hipotiroidismo<sup>34,35</sup>.

Tomando estos datos en conjunto nos permiten conjeturar que la dificultad en el sueño puede estar asociada con la presencia y persistencia de los síntomas depresivos, y pueden indicar precozmente cuáles pacientes van a necesitar otros tratamientos adicionales.

Nuestro trabajo representa una muestra pequeña de pacientes, y son necesarios futuros estudios de mayor envergadura con foco en el tema del sueño para poder constatar este hallazgo.

## Conclusión

Un alto porcentaje de los pacientes hipotiroideos presentaron síntomas depresivos, los valores de TSH no se relacionaron con la presencia o no de estos síntomas; el tratamiento del hipotiroidismo con LT4 como única droga fue eficaz para normalizar los valores de TSH en todos los casos; de los pacientes que se hallaban deprimidos antes del tratamiento, el 75% revirtió su sintomatología depresiva con este tratamiento, pero resta un 25% de los casos en donde los síntomas depresivos persisten. El síntoma dificultad en el sueño fue el que persistió significativamente en estos pacientes y se podría considerar a esta asociación como un predictor de la falta de respuesta de los síntomas depresivos. Sería importante tener en cuenta la presencia de este síntoma en la indicación del tratamiento, dado que nos estaría indicando que el tratamiento de reemplazo con LT4 solamente no sería eficaz.

## Resumen

**Introducción:** Dada la frecuente asociación entre hormonas tiroideas y síntomas emocionales, los objetivos de este trabajo fueron verificar la presencia de síntomas depresivos en pacientes con hipotiroidismo primario, estudiar su reversibilidad post tratamiento con LT4 y evaluar la existencia de síntomas predictivos de la respuesta/no respuesta al tratamiento. **Métodos:** 70 mujeres con hipotiroidismo primario (TSHmedia:16uU/ml) fueron evaluadas mediante el Cuestionario para Depresión de Beck (BDI), luego del tratamiento del hipotiroidismo se retomó el BDI a las pacientes que hubieran presentado síntomas depresivos en la primera parte del trabajo, se determinó TSH en todas las pacientes pre y post tratamiento. **Resultados:** 51,4% de las pacientes hipotiroideas presentaron síntomas depresivos (TSH: 20,1 uU/ml, ES: 4,7; BDI: 23,8, ES: 1,1), 75% no presentaron síntomas depresivos post tratamiento con LT4 (TSH: 1,63 uU/ml ES 0,28; BDI: 8,ES: 1), pero en el 25% restante esos síntomas persistieron (TSH: 1,25 uU/ml ES 0,29; BDI: 24, ES: 2). El ítem 16, Dificultad en el sueño, es el único con persistencia significativa ( $p > 0,045$ ) post tratamiento. **Conclusión:** el 51,4% de las pacientes hipotiroideas presentó síntomas depresivos; el tratamiento con LT4 fue el adecuado para normalizar TSH en todos los casos y para revertir los síntomas depresivos en el 75% de ellos, mientras que en un 25% los síntomas permanecieron. Dentro de este grupo, el síntoma dificultad en el sueño fue el que persistió significativamente y se podría considerar a esta asociación como un predictor de la falta de respuesta, esto nos estaría indicando que el tratamiento con LT4 solamente no sería eficaz.

**Palabras clave:** Depresión, hipotiroidismo, dificultad en el sueño.

## Referencias bibliográficas

1. Clinical Society of London. Report of a committee nominated December 14, 1883, to investigate the subject of myxoedema. *Trans Clin Soc Lond* 1888; 21 (suppl): 1-215.
2. Jackson IMD, Asamoah EO. Thyroid Function in Clinical Depression: Insights and Uncertainties. *Thyroid Today* 1999; 22 (2): 1-11.
3. Davis JD, Tremont G. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility *Minerva Endocrinol* 2007; 32: 49-65.
4. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002; 8 (6): 457-69.
5. Bahls SC, Carvalho GA. The relation between thyroid function and depression: a review. *Rev Bras Psiquiatr* 2004; 26 (1): 41-9.
6. Danilo Q, Gloger S, Valdivieso S, Ivelic J, Fardella C. Mood disorders, psychopharmacology and thyroid hormones. *Rev Med Chile* 2004; 132 (11): 1413-24.
7. Howland RH. Thyroid Dysfunction in Refractory Depression: Implications for Pathophysiology and Treatment. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 47-54.
8. Heinrich TW, Grahm G. Hypothyroidism presenting as Psychosis: Myxedema Madness Revisited *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2003; 5 (6): 260-6.
9. Haggerty JJ Jr, Silva SG, Marquardt M, Mason GA, Chang HY, Evans DL, et al. Prevalence of antithyroid antibodies in mood disorders. *Depress Anxiety*; 5 (2): 91-6.
10. Mariotti S. Physiology of Hypothalamic-Pituitary Thyroidal System, <http://www.thyroidmanager.org>. The Regulation of Thyroid-Stimulating-Hormone synthesis and secretion: *Molecular Biology and Biochemistry* 2011.
11. Bernal J. Thyroid hormones and brain development. *Vitam Horm* 2005; 71: 95-122.
12. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 249-59.
13. Bauer M, heinz A, Whybrow PC. Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and sig-

- nificance in the adult brain. *Mol Psychiatry* 2002; 7 (2): 140-56. Review.
14. De Carvalho GA, Bahls SC, Boeving A, Graf H. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on thyroid function in depressed patients with primary hypothyroidism or normal thyroid function. *Thyroid* 2009; 19 (7): 691-7.
  15. Stipšević T, Kusacic-Kuna S, Dezeljin M, Dodig D, Korsic M, Pivac N, *et al.* Platelet serotonin concentration and monoamine oxidase activity in hypothyroid patients. *Horm Res* 2009; 71 (4): 207-12.
  16. Joffe RT. Is the thyroid still important in major depression? *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31 (6): 367-8.
  17. Sullivan GM, Hatterer JA, Hebert J, Chen X, Roose SP, Attia E, *et al.* Low levels of transthyretin in the CSF of depressed patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156 (5): 710-5.
  18. Sui L, Rem WW, Li BM. Administration of thyroid hormone increases reelin and brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus in vivo. *Brain Res* 2010; 1313: 9-24.
  19. Gary KA, Sevarino KA, Yarbrough GG, Prange AJ, Winokur A. The thyrotropin-releasing hormone (TRH) hypothesis of homeostatic regulation: implications for TRH based therapeutics. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305 (2): 410-6.
  20. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devoix B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, *et al.* Laboratory Medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 3-126.
  21. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-71.
  22. Ramos JA. La validez predictiva del Inventario para la Depresión de Beck en castellano. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatrica* 14: 47-50, 1986.
  23. Bunevicius R, Prengel AJ Jr. Thyroid disease and mental disorders: cause and effect or only comorbidity? *Curr Opin Psychiatry* 2010; 23 (4): 363-8.
  24. Haggerty JJ Jr, Prengel AJ Jr. Borderline Hypothyroidism and Depression. *Annu Rev Med* 1995; 46: 37-46.
  25. Krausz Y, Freedman N, Lester H, Barkai G, Levin T, Bocher M, *et al.* Brain SPECT study of common ground between hypothyroidism and depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10 (1): 99-106.
  26. Van der Deure WM, Appelhof BC, Peeters RP, Wiersinga WM, Wekking EM, Huyser J, *et al.* Polymorphisms in the brain specific thyroid hormone transporter OATP1C1 are associated with fatigue and depression in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69 (5): 804-11.
  27. Trajkovic-Arsic M, Müller J, Darras VM, Groba C, Lee S, Weih D, *et al.* Impact of monocarboxylate transporter-8 deficiency on the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in mice. *Endocrinology* 2010; 151 (10): 5053-62.
  28. Hage MP, Azar ST. The Link between Thyroid Function and Depression. *J Thyroid Res* 2012; Volume 2012, Article ID 590648, 8 pages.
  29. Bunevicius R. Thyroid disorders in mental patients. *Curr Opin Psychiatry* 2009; 22 (4): 391-5.
  30. Benca RM, Okawa M, Uchiyama M, *et al.* Sleep and mood disorders. *Sleep Med Rev* 1997; 1: 45-56.
  31. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 411-8.
  32. Sharma A. Are sleep disorders a cause or a consequence of depression? *Medicographia* 2007; 29-63.
  33. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Spence DW, Hardeland R, Poeggeler B, *et al.* Pathophysiology of depression: role of sleep and the melatonergic system. *Psychiatry Res* 2009; 165 (3): 201-14.
  34. Monti JM. Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep Med Rev* 2011; 15: 269-81.
  35. Roman V, Walstra I, Luiten PG, Meerlo P. Too little sleep gradually desensitizes the serotonin 1A receptor system. *Sleep* 2005; 28: 1505-10.

---

Correspondencia:

Inés Manzanos, General Paz 376 (6000)

Junín (BA) - Argentina

Teléfono: 054 236 4421809

Fax: 054 236 4447400

E-mail: imanzanos@acerca.com.ar