

## Alcohol, craving e hipotiroidismo.

**RAMÓN LLORÉNS MARTÍNEZ\***  
**ESPERANZA MORALES GALLÚS\*\***  
**MARÍA DOLORES CALATAYUD FRANCÉS\*\*\***  
**TOMÁS DE VICENTE MUÑOZ\*\*\*\***

\* Médico de la Unidad de Conductas Adictivas de Alzira, Área 10, Valencia

\*\* Médico de la Unidad de Conductas Adictivas de Catarroja, Área 9, Valencia.

\*\*\* Psicóloga de la Unidad de Conductas Adictivas de Alzira, Área 10, Valencia.

\*\*\*\* Psiquiatra Coordinador de Salud Mental del Hospital de la Ribera. Área 10, Alzira, Valencia.

Enviar correspondencia a:

Dr. R. Lloréns. Unitat de Conductes Adictives, del Área 10. Conselleria de Sanitat-Ribera Salud, Generalitat Valenciana. C/ Onda s/n, 46600 ALZIRA (Valencia).

Dirección de correo electrónico: ra.llorensm@comv.es

### RESUMEN:

El abuso/dependencia de alcohol se ha relacionado con una hipofunción de la glándula tiroidea, atribuida al efecto tóxico del alcohol, y que suele ponerse de manifiesto en las primeras fases de la abstinencia. Los hallazgos característicos que se han venido encontrando mencionan una disminución de la T4 sérica, que se acompaña de una elevación de los niveles de TSH en el suero, en respuesta a la liberación de TRH. También se cree que, esta hipofunción tiroidea, tiene una responsabilidad mayor que el sistema monoaminérgico en el estado de ánimo que acompaña a los alcohólicos abstinentes.

Nosotros presentamos dos casos clínicos en los cuales hemos detectado, durante las primeras fases de la abstinencia alcohólica y en contraste con lo publicado, una elevación de la TSH con nulas o mínimas disminuciones de la T4, y un significativo aumento del craving. Ello nos lleva a sugerir la necesidad de investigar, por un lado, la posibilidad de que el efecto tóxico directo (del alcohol) sobre la glándula tiroidea se deba a un aumento de la resistencia de las células epiteliales de los folículos tiroideos a la acción de la TSH y, por otro lado, el papel que este estado de cosas pueden tener sobre el craving.

**Palabras clave:** *Abuso/dependencia de alcohol, glándula tiroidea, hipofunción, T4, TSH, TRH, craving.*

### ABSTRACT:

Alcohol abuse/dependence has often been related to a hypofunction of the thyroid gland, which is believed to be attributable to the toxic effect of alcohol, and which manifests itself in the first stages of abstinence. The most usual results that have been found mention a decrease in the T4 serum, together with an increase in the levels of TSH serum, as a response to the release of TRH. It is also believed that this thyroid hypofunction has a greater responsibility for the state of mind of abstinent alcoholics than the monoaminergic system.

We present two clinical cases in which we detected an increase in the TSH with a very small or inexistent decrease of T4, during the first stages of alcohol abstinence, and one significative increase in craving, contrary to what was previously published. This leads us to suggest the need to investigate, on the one hand, the possibility that the direct toxic effect (of alcohol) on the thyroid gland is due to an increase in the resistance of the thyroid follicle epithelial cells to the TSH action and, on the other, the role that such a situation could have on craving.

**Key words:** *Alcohol abuse/dependence, thyroid gland, hypofunction, T4, TSH, TRH, craving.*

### INTRODUCCIÓN

**E**l craving (crave), como es sabido, es un concepto que expresa el anhelo por algo o hacia algo, que es experimentado como un deseo intenso que exige una satisfacción, a ser posible, inmediata.

También se conoce que las sustancias, e incluso las conductas con capacidad adictiva, se comportan según el esquema descrito para el condicionamiento clásico. De suerte que, ciertos estímulos tienen el poder de evocar el *refuerzo* ligado a ellas, pudiendo actuar como *gatillo* para la aparición del craving. La neuroanatomía de la gratificación (refuerzo positivo) así como de los aspectos motivacionales ligados a las *dependencias*,

utilizan la vía común del *sistema dopaminérgico meso-corticolímbico*<sup>1</sup>.

Entre los cambios hormonales asociados al alcoholismo se ha descrito la disminución moderada y reversible de la T<sub>4</sub> (Tiroxina sérica), y un descenso más acusado de la T<sub>3</sub> (Triyodotironina sérica)<sup>2</sup>.

Recientemente se ha publicado el resultado de una búsqueda realizada entre los años 1980 y 2001 y en la que se analizan 33 estudios empíricos. En la mayoría de ellos los hallazgos consistieron en una reducción de las concentraciones de tiroxina total y triyodotironina libre, que tuvieron lugar al principio de la abstinencia a alcohol<sup>3</sup>.

Aunque la causa que provoca este disturbio no se conoce, se ha sugerido que pueda deberse al efecto tóxico directo del alcohol sobre la glándula tiroides. El hipotiroidismo resultante originaría una activación compensatoria del eje hipotálamo-hipofisario que liberaría TRH (Hormona Reguladora de Tirotrópica) que, a su vez, incrementaría la secreción de TSH (Hormona Estimulante del Tiroides), a fin de favorecer la síntesis y liberación de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub><sup>3</sup>.

La clínica que acompaña a las alteraciones de la glándula tiroides, por reducción de hormonas periféricas (T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub>), evoca un cuadro compatible con un síndrome ansio-depresivo, en el que se hallan presentes tanto reacciones vegetativas y síntomas somáticos como alteraciones cognitivas y del humor<sup>4</sup>. Y, como además, se trata de pacientes con un cuadro de enolismo crónico, no debe extrañar que la relación de síntomas y signos que encontramos sea abigarrada y confusa, ahí reside, según creemos, el interés clínico de esta comunicación.

¿Taquicardia en un hipotiroidismo?, por ejemplo. La desnutrición acompañante al enolismo crónico y su correspondiente expresión en la disminución del Índice de Masa Corporal, la fatigabilidad y la intolerancia al ejercicio; o el propio estrés de la abstinencia y el craving acompañante, justifican, sobradamente, un síndrome cuyo interés reside, precisamente, en la dificultad del diagnóstico clínico.

## MÉTODOS

Presentamos dos pacientes de sexo masculino, de 41 y 42 años respectivamente, que acudieron a la Unidad de Conductas Adictivas por dependencia grave a alcohol, en ambos casos, de más de siete años de evolución. A los dos se les practicó una desintoxicación ambulatoria que se resolvió favorablemente y con abstinencia posterior. A pesar de lo cual fueron apareciendo complicaciones que dificultaron la buena evolución clínica, motivaron bajas laborales atribuibles a cuadros que recordaban un síndrome de abstinencia tardío y, todo ello, a pesar de la buena disposición

y motivación de los pacientes. En ningún caso había antecedentes de patología tiroidea previa.

Las características que unifican los dos casos que presentamos son las siguientes:

1. Sin antecedentes de patología tiroidea, trascurridas entre 8 y 10 semanas desde la desintoxicación aparece un incremento de la TSH con una T<sub>4</sub> normal, y ello en ausencia de fármacos que pudieran actuar sobre la tiroides o sus hormonas.

2. Una clínica abigarrada y poco específica.

3. Aumento de los síntomas clínicos asociado a un craving más intenso medido, este último, mediante una escala analógica visual de valores numéricos entre 0 y 10, ciega para el paciente, pero no para el terapeuta.

4. Incremento de la TSH, con una T<sub>4</sub>, que se halla en el límite inferior de la normalidad o ligeramente por debajo de lo normal, en ausencia de hipotiroidismo secundario.

5. Una disminución de la TSH, un aumento de la T<sub>4</sub> y un descenso del craving, con tratamiento de sustitución con levotiroxina.

Así, pues, los métodos utilizados fueron: la entrevista clínica semiestructurada, las determinaciones biológicas y radiológicas, y una escala analógica-visual, ciega para el paciente, a fin de objetivar, numéricamente, la percepción del craving por parte de éste.

## RESULTADOS

El síndrome clínico que apareció en los dos casos mostró una intensidad variable y se manifestó como sensación nauseosa, más o menos acusada, pérdida de apetito acompañada de pérdida de peso, que osciló entre 2 y 4 kg en el espacio de 2 meses, fatigabilidad, mialgias, desánimo y un grado variable, pero siempre presente, de anhedonia, sudoración con frialdad y sequedad de piel, ligera intolerancia al frío y taquicardia.

En un paciente la TAC craneal, confirmada mediante RNM puso de manifiesto un aumento del volumen de los ventrículos y del espacio subaracnoideo, de las cisternas basales y los surcos, debido a atrofia cerebral de posible etiología alcohólica. Estas pruebas se realizaron en un paciente para descartar una Esclerosis Múltiple debido a la clínica que presentó. En el otro paciente, un fumador importante, la TAC torácica evidenció la presencia de opacidades nodulares con áreas en vidrio deslustrado, compatibles con OCFA (Obstrucción Crónica al Flujo Aéreo). Cuando se practicó TAC o ECO abdominales, se hizo patente la presencia de esteatosis hepática, y en los dos casos se encontró un hemograma y una bioquímica con un

patrón compatible con enolismo crónico. En un caso se hallaron anticuerpos frente al antígeno de superficie del VHB con anticuerpos anticore positivo, indicativos de haber superado una hepatitis tipo B. Cuando la clínica o las pruebas practicadas lo aconsejaron, se investigaron enfermedades como la TBC y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, así como trastornos infiltrativos y fármacos capaces de afectar a la función tiroidea.

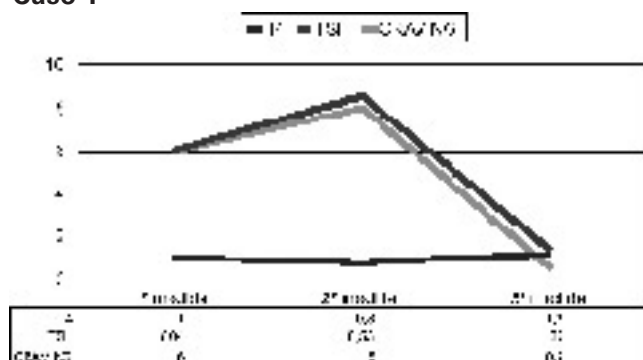
No se apreció, en ningún caso bocio y en un paciente se identificaron anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, lo que nos llevó a diagnosticarlo de hipotiroidismo autoinmune.

Los gráficos 1 y 2 ilustran la evolución de la **TSH**, **T<sub>4</sub>** y el **craving** en tres mediciones sucesivas. En ambos la evolución del **craving**, medido según una escala analógica visual, aumenta con el incremento de la **TSH**.

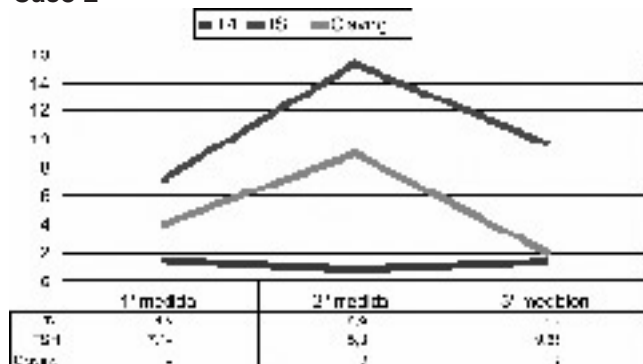
### Gráficos 1 y 2:

Donde se dibujan para cada paciente la relación entre T4-TSH y Craving en cada una de las tres mediciones sucesivas realizadas. La última determinación, (3ª medida), ya incluidos en tratamiento con levotiroxina. El paciente correspondiente al Caso 2 es el que padece hipotiroidismo autoinmune.

#### Caso 1



#### Caso 2



En los dos casos, gracias al tratamiento sustitutivo con *levotiroxina* en dosis que no superaron, en ningún caso los 50 mcg./día, la clínica remitió hasta despa-

recer, la **TSH** descendió al igual que el **craving** y los niveles de **T<sub>4</sub>** experimentaron poca variación.

Ello nos lleva a sugerir, humildemente, dos hipótesis:

1. La posibilidad de que, *el efecto tóxico directo* del alcohol sobre *la glándula tiroidea*<sup>3</sup>, se pueda deber a un aumento de la resistencia de las células epiteliales de los folículos tiroideos a la acción de la TSH, quizá porque, ese *efecto tóxico*, en realidad provoque la pérdida de sensibilidad, o regulación a la baja, de los TSH-R (Receptor para la TSH) de dichas células epiteliales que forman los folículos de la glándula tiroidea, ya que es el acoplamiento de la TSH al TSH-R el mecanismo que estimula la biosíntesis de hormonas tiroideas<sup>5</sup>. Confirmar esta sugerencia, que nos atrevemos a enunciar, requiere de más estudios y más profundos que, sin duda, nos permitirían conocer mejor el efecto del alcohol sobre la tiroides.

2. En el caso del paciente con un hipotiroidismo autoinmune, el efecto tóxico del alcohol quizá impidió la fase bociosa de la enfermedad o tiroiditis de Hashimoto, pasando directamente a la llamada fase de tiroiditis atrófica<sup>5</sup>. Lo cual sugeriría que el alcohol puede producir, también, atrofia glandular.

3. La comparativa entre ambos pacientes, uno con un hipotiroidismo autoinmune y otro con hipotiroidismo primario adquirido, no mostraron diferencias en cuanto a la correspondencia entre el aumento de la TSH y el craving, y se obtuvo mejoría de ambos con tratamiento sustitutivo.

### DISCUSIÓN

Nosotros hemos observado un **craving** que se incrementaba en paralelo con la elevación de la **TSH**, tanto en el paciente con hipotiroidismo autoinmune como en el caso de hipotiroidismo no autoinmune. Confirmar si el aumento de la **TSH**, cualquiera que sea su origen, puede estar relacionado con el **craving**, ocasionando una mayor apetencia por el alcohol y favoreciendo la recaída es, pues, una cuestión abierta que merece estudiarse con mayor profundidad.

La disminución de las hormonas tiroideas, durante la primera parte de la abstinencia ha sido mencionada como un hallazgo común, provocando la respuesta del eje hipotálamo-hipofisario el cual liberaría TRH que, a su vez, induciría el aumento de la TSH<sup>3</sup>. No es esto exactamente lo que nosotros hemos encontrado. Ya que nuestros pacientes muestran un circuito que se inicia con la elevación de la **TSH**, acompañado de nulas o mínimas disminuciones de **T<sub>4</sub>**.

Además Hermann, Heinz y Mann entienden que los efectos tóxicos del alcohol, sobre la tiroides, pueden tener mayor responsabilidad sobre el humor que el sistema monoaminérgico<sup>3</sup>.

Se ha sugerido que el alcohol altera la homeostasis del enzima tirosin-hidroxilasa<sup>6-7</sup>. Este enzima hidroxila la tirosina a dihidroxifenilalanina (dopa), que después se descarboxila para convertirse en dopamina y, finalmente, se hidroxila en la posición beta de la cadena lateral para formar noradrenalina<sup>8</sup>, esta dificultad para convertir la tirosina en monoaminas podría explicar, en cierta medida, las alteraciones anímicas asociadas al abuso/dependencia de alcohol.

Sin embargo una amplia revisión publicada en *Adicciones*<sup>9</sup> concluye que el salsolinol (posiblemente la tetrahydroisoquinolina más estudiada y que es el resultado de las reacciones de condensación entre el acetaldehído y las catecolaminas), podría actuar como inhibidor competitivo de determinados enzimas implicados en la síntesis de catecolaminas, como el catecoloximetiltransferasa (COMT), la monoaminoxidasa (MAO) o la tirosin-hidroxilasa, posiblemente no alcanza, *in vivo*, la concentración previsiblemente necesaria para producir dicha inhibición, por lo que es muy improbable que este mecanismo tenga alguna relevancia clínica.

No sabemos si el aumento del **craving**, que acompañó al incremento de la **TSH**, forma parte de la expresión clínica de la alteración del estado de ánimo. Esta es, por el momento, una cuestión abierta. Lo que sí encontramos en ambos casos es que, el craving, mejoró con el tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

Entendemos, pues, que la relación entre el craving y el hipotiroidismo debe tenerse en cuenta e investigarse, durante las primeras fases de la abstinencia alcohólica, al menos en el grupo de pacientes cuya evolución no satisfaga las expectativas y presenten, además, una clínica poco clara y desagradecida con el tratamiento correctamente establecido.

## REFERENCIAS

1. Messing, RO. Biología de la adicción. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. Harrison, Principios de Medicina Interna. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España; 2001 [original 2001]. 2992-97.
2. Schuckit, MA. Alcohol y alcoholismo. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. Harrison, Principios de Medicina Interna. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España; 2001 [original 2001]. 2997-3003.
3. Hermann D, Heinz A, Mann K. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in alcoholism. *Addiction* 2002; 97: 1369-81.
4. Gastó C. Depresiones somatógenas. En: Vallejo J, editor. Árboles de decisión en Psiquiatría, 2ª edición. Barcelona: Ed. Médica Jims S.L.; 1999. 106-7.
5. Jameson JL, Weetman AP. Trastornos de la glándula tiroidea. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. Harrison, Principios de Medicina Interna. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España; 2001 [original 2001]. 2410-38.
6. Fitzgerald LW, Nestler EJ. Molecular and cellular adaptations in signal transduction pathways following ethanol exposure. *Clin Neurosci* 1995; 3: 165-73.
7. Nestler EJ. Common molecular and cellular substrates of addiction and memory. *Neurobiol Learn Mem* 2002; 78: 637-47.
8. Landsberg L, Young JB. Fisiología y farmacología del sistema nervioso autónomo. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. Harrison, Principios de Medicina Interna. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España; 2001 [original 2001]. 517-30.
9. Aragón C, Miquel M, Correa M, Sanchis-Segura C. Alcohol y metabolismo humano. *Adicciones* 2002; 14 Supl 1: 23-42.