

Disfunción tiroidea y síntomas neuropsiquiátricos: una relación descrita, pero poco conocida

Thyroid dysfunction and neuropsychiatric symptoms: A described but little-known relationship

JUAN M. DELGADO-ÁNGELES¹, PABLO GARCÍA-SOLÍS¹, JULIÁN V. REYES-LÓPEZ¹, MA. LUDIVINA ROBLES-OSORIO² Y JUAN C. SOLÍS-SÁINZ^{1*}

¹Facultad de Medicina, Departamento de Investigación Biomédica; ²Facultad de Ciencias Naturales. Universidad Autónoma de Querétaro, Juriquilla, Qro., México

RESUMEN

Desde hace aproximadamente 200 años se han asociado las alteraciones tiroideas con la presencia de síntomas neuropsiquiátricos como disfunción cognitiva y en el aprendizaje y estado de ánimo. Las hormonas tiroideas (HT) son indispensables para un adecuado desarrollo embrionario, especialmente en el sistema nervioso central (SNC), así como para un adecuado funcionamiento de este sistema tanto en la infancia como en la etapa adulta. Las HT ejercen su efecto en el SNC por medio de su transporte transmembranal, desyodación y su interacción con receptores nucleares específicos, principalmente regulando la tasa de transcripción y expresión de genes relacionados con el desarrollo y la función cerebral. De esta forma, las alteraciones tiroideas se han asociado con diversas alteraciones o síntomas neuropsiquiátricos, como dificultad de atención, alteraciones en la concentración y memoria, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), retraso psicomotor, depresión, ansiedad, trastorno bipolar y síntomas psicóticos. Esta revisión tiene como objetivo describir el metabolismo de las HT particularmente en el SNC y sus alteraciones principales; así como su relación con la presencia de los síntomas neuropsiquiátricos más comunes.

Palabras clave: Hormonas tiroideas. Disfunción tiroidea. Síntomas neuropsiquiátricos. Depresión. Ansiedad. Trastorno bipolar.

ABSTRACT

For almost 200 years, thyroid disorders have been associated with the presence of neuropsychiatric symptoms, such as cognitive and learning and mood dysfunctions. Thyroid hormones (TH) are essential for proper embryonic development, especially in the central nervous system (CNS), as well as for the adequate functioning of this system both in childhood and adulthood. TH exert their effects in the CNS through their transmembrane transport, deiodination, and interaction with specific nuclear receptors, mainly by regulating the rate of transcription and expression of genes related to brain development and function. Therefore, thyroidal disorders have been associated with various neuropsychiatric manifestations, such as attention difficulty, concentration and memory disorders, attention deficit hyperactivity disorder, psychomotor retardation, depression, anxiety, bipolar disorder, and psychotic symptoms. The aim of this review is to describe TH metabolism, particularly in the CNS, as well as their main alterations in relation to the most common neuropsychiatric manifestations.

Keywords: Thyroid hormones. Thyroid dysfunction. Neuropsychiatric symptoms. Depression. Anxiety. Bipolar disorder.

Correspondencia:

*Juan C. Solís-Sáinz
E-mail: carlos.solis@uaq.mx

Fecha de recepción: 23-02-2021
Fecha de aceptación: 15-05-2021
DOI: 10.24875/RME.21000014

Disponible en internet: 23-05-2022
Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2022;9:69-77

2462-4144 / © 2021 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La asociación entre hormonas tiroideas (HT) o yodotironinas y sintomatología neuropsiquiátrica ha sido descrita desde hace casi 200 años. Parry (1825) reportó una incidencia mayor de «afectaciones nerviosas» en personas con enfermedades tiroideas. Asimismo, Gull (1873) mostró una relación entre mixedema y psicosis; y en 1949 Asher acuñó el término «locura mixedematosa» para referirse al estado mental comúnmente encontrado en sujetos hipotiroideos^{1,2}. En la actualidad, se reconoce ampliamente que las alteraciones tiroideas pueden llegar a afectar significativamente el estado de ánimo y la cognición. De esta forma, diversos trastornos en la fisiología tiroidea se han asociado con sintomatología neurológica, neuropsiquiátrica y alteraciones neuropsicológicas en algunos pacientes, como manifestaciones en el estado de ánimo (depresión, síntomas de elevación del estado de ánimo), concentración y memoria, déficit de atención, retraso psicomotor, ansiedad y síntomas psicóticos. Asimismo, las HT se han utilizado exitosamente como adyuvantes en el tratamiento farmacológico de depresión mayor y trastorno bipolar, incluso en pacientes eutiroideos^{3,4}. Se conoce que, de entre las diversas manifestaciones neuropsiquiátricas asociadas a trastornos tiroideos, los síntomas depresivos son los más comúnmente relacionados. En este sentido, en su guía clínica más reciente para el manejo del hipotiroidismo en adultos la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos ha estipulado que el diagnóstico de hipotiroidismo clínico o subclínico debe ser considerado en todos los pacientes con depresión⁵. No obstante, el rol jugado por las HT en la fisiopatología de las manifestaciones neuropsiquiátricas aun no está claro y se han reportado resultados contradictorios. En esta revisión se exponen los fundamentos en la fisiología tiroidea haciendo énfasis especial en el sistema nervioso central, así como en las patologías tiroideas más frecuentes y en su relación con las manifestaciones neuropsiquiátricas más comunes.

TRANSPORTE TRANSMEMBRANAL, DESYODACIÓN Y EFECTOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Desyodación de hormonas tiroideas

Una vez que son sintetizadas y secretadas por la glándula tiroides, y que llegan a los tejidos periféricos, las HT pueden ser desyodadas por una familia de selenoenzimas conocidas en su conjunto como desyodasas de yodotironinas, de las cuales existen tres isoenzimas: D1, D2 y D3. Debido a que la triyodotironina (T3) posee una afinidad 10 veces mayor que la tiroxina (T4) por los receptores de HT (TR), esta última hormona se considera una prohormona y la T3 se considera la hormona bioactiva; por otra parte, la T3 reversa (rT3), un isómero de la T3, se considera una hormona inactiva al no inducir la activación de los receptores a HT^{6,7}. Las desyodasas entonces pueden regular la cantidad de HT bioactiva (T3) o inactiva (rT3) al desyodar T4 directamente a nivel de los tejidos periféricos. Mediante este mecanismo la mayor parte de la T3 circulante (80%) se genera directamente a partir de la desyodación periférica de T4, con solamente el 20% restante de la T3 sintetizado y liberado directamente por la tiroides. Cada una de las desyodasas posee diferentes propiedades catalíticas, y su expresión a nivel subcelular y tisular difiere en las diferentes etapas del desarrollo. La D1 y D2 forman T3 a partir de T4 (bioactivación), mientras que la D3 inactiva tanto la T4 como la T3 mediante su desyodación, al formar rT3 y T2 (hormonas inactivas), respectivamente. La D2 es una enzima localizada a nivel intracelular que se expresa principalmente en la hipófisis y cerebro, particularmente en células gliales, astrocitos y tanicitos^{8,9}.

Transporte y activación de las hormonas tiroideas en el sistema nervioso central

La figura 1 muestra el transporte de HT al interior del sistema nervioso central (SNC), así como su desyodación.

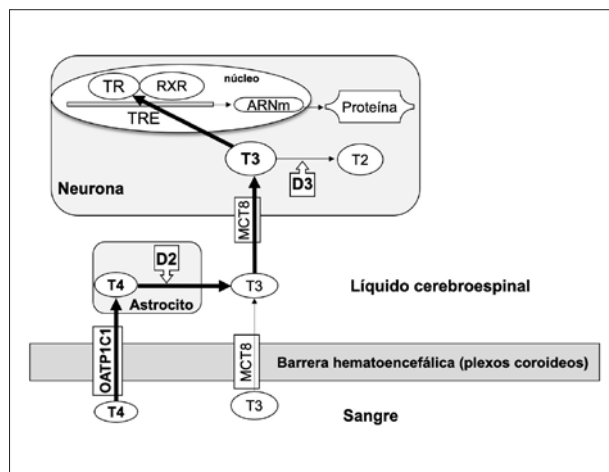


Figura 1. Transporte de hormonas tiroideas (HT) a través de la barrera hematoencefálica y su metabolismo intracerebral. Brevemente, las HT son transportadas al interior del sistema nervioso central a través de la barrera hematoencefálica, mediante el transportador aniónico orgánico C1 (OATP1C1), el cual transporta T4, y el transportador de monocarboxilato 8 (MCT8), el cual transporta T3. La mayor parte de la HT introducida al cerebro es T4, y en menor proporción T3, lo cual se indica mediante las flechas en negritas. Una vez que la T4 es transportada al encéfalo y al líquido cerebroespinal, se desyoda a T3 debido a la acción de la D2 expresada en la glia, abasteciendo así a las neuronas de esta hormona bioactiva (*adaptada de Bauer, et al., 2008¹¹ y Bunevicius, et al., 2010¹²*). TR: receptores de hormona tiroidea; RXR: receptor del retinoide X; TRE: elementos responsivos a hormona tiroidea; ARNm: ARN mensajero; T2: diyodotironina; D2: desyodasa de yodotironinas, isoenzima 2.

Se considera que alrededor del 80% de la T3 que llega a las neuronas proviene directamente de la desyodación intracerebral a nivel local de T4, lo cual ilustra la importancia del transporte y activación hormonal dentro del cerebro¹⁰. Asimismo, la T3 intraneuronal puede ingresar al núcleo para unirse a sus receptores e iniciar sus acciones transcripcionales, o bien puede inactivarse por acción de la D3 y formar T2¹¹. En contraste con los tejidos periféricos, donde la concentración de T4 usualmente excede por mucho la de T3, en el cerebro la concentración de ambas hormonas se encuentra en niveles equimolares. Los niveles de T3 intracerebrales se encuentran estrechamente controlados dentro de un rango limitado, incluso en condiciones de hipotiroidismo e hipertiroidismo, gracias al aumento o disminución (respectivamente), en la expresión del transportador aniónico orgánico C1 (OATP1C1) y el transportador de

monocarboxilato 8 (MCT8) en la barrera hematoencefálica. Esto ayuda a regular la cantidad de HT que entra al SNC. De igual forma, se ha descrito que el hipertiroidismo incrementa la expresión de D3 neuronal, mientras que se inhibe la expresión de D2 en los astrocitos, lo cual evita un exceso de T3 local. Por otro lado, en respuesta al hipotiroidismo se ha descrito un incremento en la expresión de D2 dentro de los astrocitos, lo cual permitiría abastecer de suficiente T3 a las neuronas a pesar de encontrarse disminuida esta hormona a nivel periférico¹¹⁻¹³.

Receptores de hormonas tiroideas en el sistema nervioso central

Las HT ejercen sus efectos mediante su unión a los TR localizados a nivel intracelular. Estos receptores pertenecen a la superfamilia nuclear de factores de transcripción modulados por ligando, los cuales incluyen a los receptores a hormonas esteroideas, vitamina D y ácido retinoico¹¹. Los TR están codificados por los genes *THRA* y *THRB*, los cuales dan lugar a varias isoformas al transcribirse, siendo el TR α 1, el TR β 1 y el TR β 2 las mejor estudiadas. Al igual que distintos receptores nucleares, los TR están organizados en al menos cuatro dominios funcionales que incluyen un dominio N-terminal, un dominio de unión al ADN, una bisagra y un dominio de unión al ligando C-terminal que contiene la región de unión a la HT. Los TR se unen al ADN como homodímeros o, más usualmente, como heterodímeros con el receptor del retinoide X (RXR), mediante el reconocimiento de secuencias específicas de ADN localizadas en la región promotora, llamadas elementos responsivos a HT (TRE)⁹. A nivel cerebral, todas las isoformas de los TR muestran niveles mayores de expresión en regiones filogenéticamente más jóvenes, tales como la amígdala y el hipocampo; mientras que las densidades menores de TR se encuentran en el tallo cerebral y el cerebelo. De esta forma, los TR son altamente coexpresados en regiones relacionadas con el procesamiento superior, la cognición y el estado de ánimo, principalmente en áreas como corteza cerebral, hipocampo y núcleos hipotalámicos^{3,11}.

Efectos de las hormonas tiroideas en el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso central

El desarrollo del SNC de los vertebrados implica muchos eventos celulares coordinados que implican la proliferación celular, supervivencia y muerte celular, migración, diferenciación y maduración de las células neuronales y gliales¹⁴. De todos los sistemas modulados por las HT, el SNC parece ser muy sensible durante los periodos de desarrollo¹⁵. De esta forma se considera que las HT regulan la citoarquitectura neuronal, el crecimiento neuronal normal, la formación de conexiones interhemisféricas y la sinaptogénesis¹⁶. Las HT son indispensables en el desarrollo y maduración neuronal, modulando también la velocidad de conducción-excitación y los patrones de conducta^{3,17}. Entre los genes regulados por HT a nivel cerebral se encuentran los codificantes para las proteínas de la mielina, síntesis de neurotransmisores, neurotrofinas y sus receptores, factores de transcripción neuronales, reguladores en el proceso de empalme (*splicing*) del ARN mensajero y proteínas involucradas en las vías de señalización intracelular¹¹. El adecuado funcionamiento tiroideo es esencial para la organogénesis cerebelar, incluyendo el crecimiento y arborización de las neuronas de Purkinje, así como para su mielinización y sinaptogénesis¹⁸.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE ALTERACIONES CEREBRALES ORGÁNICAS

En esta revisión nos referiremos a los síntomas psiquiátricos causados por alteraciones cerebrales orgánicas como síntomas neuropsiquiátricos. En este sentido, a este tipo de síntomas se les conoce también como alteraciones psiquiátricas secundarias. Algunos de estos síntomas neuropsiquiátricos ocasionalmente se asemejan mucho a las manifestaciones de enfermedades psiquiátricas primarias, las cuales deben ser diagnosticadas y tratadas por el departamento de psiquiatría y salud mental. Dentro del grupo de alteraciones psiquiátricas primarias

tenemos al trastorno depresivo mayor (donde se presenta un estado de ánimo deprimido y una disminución importante del interés o placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días; entre otros) y al trastorno psicótico (caracterizado por ideas delirantes, alucinaciones, delirios, así como alteración en el juicio y percepción de la realidad)¹⁹⁻²¹.

Es importante también diferenciar los síntomas o alteraciones cognitivas de los síntomas psiquiátricos. Los síntomas cognitivos implican alteraciones en alguno de los dominios cognitivos como son atención compleja, funciones ejecutivas, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora y cognición social. Por otra parte, los síntomas psiquiátricos incluyen alteraciones en el estado de ánimo, de ansiedad, psicóticos, disociativos, etc. Los principales componentes de la sintomatología neuropsiquiátrica incluyen tanto alteraciones a nivel cognitivo como depresión, ansiedad, cambios en el comportamiento y la personalidad y alteraciones en la conciencia. Las enfermedades cerebrales comúnmente causan síntomas neurológicos, neuropsiquiátricos y alteraciones neuropsicológicas, los cuales se presentan dentro de un marco de características químicas, fisiológicas y estructurales a nivel cerebral (Fig. 2)^{19,22,23}.

EFFECTOS DE ALTERACIONES TIROIDEAS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Hipotiroidismo franco

La prevalencia de síntomas depresivos en el hipotiroidismo franco (HF) es cercana al 50% y se ha descrito que el diagnóstico de depresión se presenta en más del 40% de las personas con hipotiroidismo. Por otro lado, en poblaciones psiquiátricas, la prevalencia de HF varía del 0.5 al 8%; sin embargo, en pacientes que presentan depresión refractaria esta prevalencia puede alcanzar niveles superiores al 50%^{16,17}. Actualmente se reconoce que el HF o clínico es una condición previa obvia para los trastornos del estado de ánimo y la disminución en las

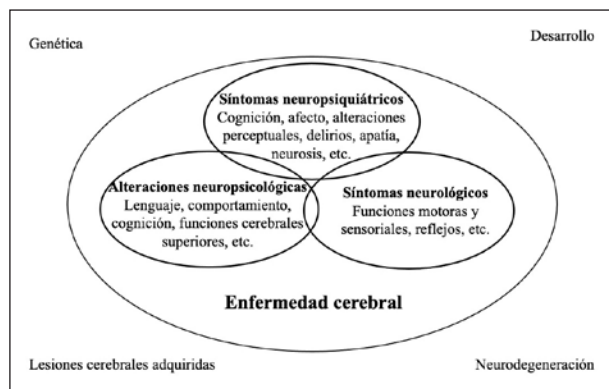


Figura 2. Manifestaciones clínicas de las enfermedades cerebrales y su entorno. Las enfermedades cerebrales se pueden manifestar clínicamente por síntomas neuropsiquiátricos, neuropsicológicos y neurológicos, bajo un marco general de susceptibilidad asociada a factores genéticos, del desarrollo, de lesiones cerebrales adquiridas y neurodegenerativas (*adaptada de Miyoshi, et al., 2010¹⁹ y Burhan, et al., 2015²²*).

habilidades cognitivas, manifestándose como sintomatología en la actividad nerviosa asociada a la corteza cerebral, lentitud en el pensamiento (bradipsiquia) y en el habla (bradilalia), pérdida de memoria y de habilidades, adinamia y acinesia. También se ha descrito que el HF acelera el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, incluyendo enfermedad de Alzheimer, lo cual puede resultar en trastorno neurocognitivo mayor. Asimismo, en el hipotiroidismo se puede generar un incremento de la fagocitosis y un aumento de los niveles de especies reactivas de oxígeno en la microglía, incrementando así la expresión de moléculas proinflamatorias como la proteína inflamatoria de macrófagos 1α y la interleucina 1β ^{18,24}. Es también bien sabido que los pacientes con HF pueden presentar síntomas de ansiedad, falla en la atención, orientación, aprendizaje y percepción, así como disminución en la inteligencia en general, lenguaje y funciones ejecutivas y psicomotoras. Algunas alteraciones serias como síntomas psicóticos (incluyendo ideas delirantes y alucinaciones), depresión y estados de confusión también son comunes en el mixedema. En el caso de persistencia o no mejoría significativa de síntomas neuropsiquiátricos, a pesar del adecuado tratamiento sustitutivo hormonal, se debería llevar a cabo una valoración por el departamento de psiquiatría y salud mental y el posible uso de tratamiento farmacológico antidepresivo.

Incluso en el caso de los sujetos eutiroides parece haber cierta asociación entre síntomas depresivos y niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH). En este sentido, Lee, et al. (2019)²⁵ reportaron en 1,651 adultos coreanos que los sujetos con niveles de TSH normales, pero en el tercil más elevado, mostraron 1.92 veces más riesgo de presentar síntomas depresivos; comparados con los sujetos en el tercil más bajo. Interesantemente, esta asociación se encontró solamente en hombres y no en mujeres, lo cual sugiere que el género puede jugar un papel significativo e influir en esta asociación.

Hipotiroidismo leve o subclínico

El hipotiroidismo subclínico (HS) se identifica al encontrar niveles de TSH por arriba del rango de referencia (> 4.5 mUI/L), con niveles normales de T3 y T4 libres. Asimismo, se considera que su prevalencia puede ser hasta del 10% en poblaciones yodo-suficientes. Se ha descrito que el 15-20% de los pacientes con depresión muestran HS y que pueden tener respuestas bajas a la terapia antidepresiva. También se considera que en los casos de depresión refractaria esos porcentajes son incluso más altos, y que se encuentra una mayor severidad y frecuencia de alteraciones en el estado de ánimo y la cognición en estos pacientes^{16,26-28}. Demartini, et al. (2014)²⁹, al comparar un grupo de 123 pacientes con HS con su respectivo grupo control mostraron una mayor prevalencia de síntomas depresivos (63 vs. 27%, respectivamente). En un estudio en población abierta llevado a cabo con 362 adultos en la parte central de México se encontró una prevalencia de HS e HF previamente no diagnosticados del 3.9 y el 1.1%, respectivamente. En esta misma población se observó que la presencia de manifestaciones asociadas a la depresión fue del 15.9, 28.6 y 25%, en los grupos de sujetos eutiroides, con HS y con HF, respectivamente³⁰. Se ha reportado que el HS presenta una mayor incidencia en personas de edad avanzada, en este sentido Pasqualetti, et al. (2015)³¹ reportaron en un metaanálisis una relación entre HS y deficiencia cognitiva en menores de 75 años y en aquellos con niveles más elevados de TSH (*odds ratio* [OR]: 1.56; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.07-2.27; $p = 0.02$). De igual forma, Tang,

et al. (2019)³² encontraron en un metaanálisis un riesgo elevado de depresión en pacientes con HS mayores de 50 años de edad, comparados con eutiroideos (OR: 1.78; IC 95%: 1.11-2.86; $p = 0.02$). En contraste, Akintola, et al. (2015)³³ en otro metaanálisis no encontraron asociación entre HS y deficiencia cognitiva en adultos mayores de 60 años. En términos generales se considera que los pacientes con hipotiroidismo leve, pero con presencia de síntomas neuropsiquiátricos mayores y significativos probablemente posean diagnósticos psiquiátricos independientes a la alteración tiroidea, los cuales deben ser evaluados y tratados por separado²³.

Enfermedad tiroidea autoinmune

La tiroiditis autoinmune (TAI) es la causa más común de enfermedad autoinmune específica de órgano y representa la causa más frecuente de hipotiroidismo en áreas suficientes de yodo. Existe evidencia clara de un incremento en la prevalencia de anticuerpos antitiroideos (principalmente antiperoxidasa tiroidea [anti-TPO] y antitiroglobulina [anti-Tg]) circulantes en pacientes con trastorno bipolar. Asimismo, se ha descrito una alta concordancia de presencia de TAI en gemelos con trastorno bipolar. Esto ha sido interpretado como que la TAI se relaciona con una vulnerabilidad genética común para desarrollar trastorno bipolar, más que con el proceso patológico por sí mismo. De esta forma, la presencia de autoanticuerpos tiroideos circulantes podría ser un factor de riesgo relevante para la fisiopatología del trastorno bipolar, representando así un endofenotipo y un marcador de vulnerabilidad para esta patología psiquiátrica³⁴. Por otra parte, la encefalopatía de Hashimoto (EH) o encefalitis de Hashimoto es una encefalopatía responsiva a glucocorticoides asociada con TAI descrita desde hace más de 50 años. La incidencia de la EH se estima en 2.1/100,000 personas, con un 85% de los casos en mujeres, típicamente en edades de 40-50 años. Los pacientes afectados suelen presentar síntomas y signos neurológicos y neuropsiquiátricos, como convulsiones, episodios de enfermedad vascular cerebral, desorientación, mioclonos, ataxia y alucinaciones. De igual forma, en la EH se presenta déficit cognitivo, en particular afectaciones en la

memoria verbal y visual, así como alteraciones en la concentración. Se ha descrito en el suero de estos pacientes la presencia de anticuerpos anti-TPO y anti-Tg en el 95-100 y 73% de los casos, respectivamente. Asimismo, en los pacientes con EH también se ha reportado la presencia de estos anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo^{18,35}.

Hipertiroidismo

La enfermedad de Graves (EG) es la causa más común de hipertiroidismo y se caracteriza por niveles bajos de TSH y/o elevados de HT. Se calcula que aproximadamente el 60% de los pacientes con hipertiroidismo presenta síntomas de ansiedad y que entre el 30 y 70% muestra síntomas depresivos. Sin embargo, se considera que una enfermedad psiquiátrica franca ocurre solo en el 10% de los pacientes hipertiroides¹¹. Brandt, et al. (2014)³⁶ encontraron un mayor riesgo de hospitalización con diagnóstico psiquiátrico, así como de ser tratado con antidepresivo, ansiolítico y antipsicótico en pacientes con hipertiroidismo, tanto antes como después del diagnóstico de la alteración tiroidea. La manifestación más típica asociada con la EG es la orbitopatía de Graves y se ha demostrado claramente que está asociada con diversos signos y síntomas mentales, como trastornos emocionales (irritabilidad e impulsividad), déficits cognitivos (deficiencias en la memoria, concentración, atención, productividad y planificación) y síntomas afectivos (manía, depresión) y ansiedad. Muchos de estos factores pueden organizarse particularmente en síndromes psiquiátricos³⁷. Diversos estudios en pacientes con hipertiroidismo informaron que el deterioro neuropsiquiátrico influye en todos los aspectos de la vida, la familia o el trabajo. Evidentemente, los pacientes a menudo presentan síntomas de ansiedad, irritabilidad e impulsividad, con trastornos amnésicos y disminución en la capacidad productiva³⁸. En las fases aguda y subclínica de la EG, también se ha encontrado que muchos pacientes experimentan síntomas afectivos, que incluyen labilidad emocional, irritabilidad, insomnio, inquietud, agitación, sensibilidad exagerada al ruido, trastornos del sueño y apetito, ansiedad y depresión. Se ha demostrado que estos síntomas mejoran después de que los

pacientes alcanzan el eutiroidismo mediante terapia farmacológica. Se ha planteado la hipótesis fisiopatológica de que el daño de las células neuronales asociado con la exposición crónica a niveles altos de HT puede ser provocado por mecanismos de estrés oxidativo. Las HT juegan un papel importante en el estrés oxidativo no solo por su estimulación del metabolismo, sino además por sus efectos sobre los mecanismos antioxidantes. Se ha planteado la hipótesis de que el hipertiroidismo puede provocar apoptosis neuronal en las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal, por medio de la inducción de estrés oxidativo y la posterior neurodegeneración^{24,37}. Los síntomas mentales y las alteraciones secundarias al hipertiroidismo deben de tratarse primero mediante la restauración del eutiroidismo. En este escenario la mayoría de los síntomas mentales, incluyendo la depresión, usualmente se resuelven una vez alcanzado el eutiroidismo. El tratamiento con fármacos antagonistas betaadrenérgicos por sí solo puede eliminar rápidamente muchos de los síntomas mentales, incluso si todavía no se ha alcanzado el eutiroidismo; se considera que esto es evidencia de que la sobreactivación del sistema adrenérgico es responsable de la sintomatología mental asociada al hipertiroidismo¹².

Alteraciones específicas en desyodasas y transportadores y receptores de hormonas tiroideas

En el caso del hipotiroidismo, el tratamiento hormonal de reemplazo resuelve la mayor parte de las manifestaciones psiquiátricas en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, en un pequeño grupo de pacientes esto no se logra a pesar de utilizarse dosis de T4 consideradas usualmente como adecuadas. De esta forma, se encontró que en pacientes tratados con T4 el bienestar psicológico reducido se asociaba con la ocurrencia de un polimorfismo de nucleótido sencillo (SNP) en el gen codificante para la D2, así como en el gen *OATP1C1*, los cuales no afectaban los niveles de HT circulantes. Asimismo, la sintomatología de estos pacientes mejoraba más con el tratamiento combinado de T4/T3, comparado con el tratamiento solo con T4, lo cual sugiere una alteración a nivel del transporte y activación de HT

solamente a nivel intracerebral^{12,13,39}. Estudios posteriores llevados a cabo a nivel poblacional han propuesto asociaciones entre un SNP de la D2 (Thr92Ala-DIO2) con la presencia de trastorno bipolar, retraso mental y bajo coeficiente intelectual. Una hipótesis para explicar esta asociación podría ser que los portadores de este SNP sufren de hipotiroidismo localizado, posiblemente relacionado con una activación local defectuosa de T4 que se puede superar con administración conjunta de T3⁴⁰.

Por otro lado, la resistencia a hormonas tiroideas (RHT), la cual es un síndrome de hiporresponsividad a las HT en los tejidos blancos, generalmente causada por mutaciones en el gen *THRB*, ha sido frecuentemente asociada con el TDAH. Acorde con esta observación, los ratones transgénicos que poseen genes mutados para TR β 1 muestran actividad locomotora aumentada y aprendizaje disminuido, mimetizando al menos en parte algunas de las anormalidades reportadas en pacientes con RHT y TDAH^{11,41}. En este sentido son necesarios más estudios relacionados con el tema, debido a que esto puede ser un área de desarrollo de posibles alternativas terapéuticas en este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES

Al analizar el efecto de las HT sobre el desarrollo y función del SNC es evidente que la adecuada biodisponibilidad de estas hormonas es crítica e indispensable. Asimismo, y de la mano con el concepto anterior, podemos evidenciar que existe una clara asociación entre diversas sintomatologías neuropsiquiátricas y alteraciones tiroideas. Es importante aclarar que existe una frecuente presencia de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con alteraciones tiroideas descontroladas; sin embargo, la presencia de trastornos psiquiátricos primarios o definidos en este tipo de pacientes no es común. Asimismo, no siempre existe una clara relación causal entre los trastornos psiquiátricos primarios y los trastornos tiroideos. En este sentido es importante considerar que se debe tener una evaluación por el departamento de psiquiatría y salud mental en pacientes con alteraciones tiroideas ante la persistencia de sintomatología

neuropsiquiátrica, a pesar de haber alcanzado el estado de eutiroidismo. Aun falta profundizar en el estudio de los mecanismos asociados con la finalidad de generar nuevas terapéuticas. Consecuentemente, el planteamiento e investigación de la hipótesis acerca de la contribución por parte de las neuronas de las regiones del cerebro con mayor cantidad de receptores a HT a la sintomatología neuropsiquiátrica, y las indagaciones sobre las bases moleculares y celulares del hipertiroidismo y el hipotiroidismo nos ayudarán a comprender los cambios en la interacción neuroglía y, en consecuencia, en la fisiopatología de los síntomas neuropsiquiátricos más comunes.

PERSPECTIVAS

Se está avanzando en el tema del estudio de los mecanismos de las HT de forma constante y acumulativa. Pero aun falta mucho por investigar en relación con las manifestaciones neuropsiquiátricas. El conocimiento de las HT en relación con su fisiopatología en el SNC es una herramienta cada vez más sofisticada para poder innovar y mejorar tratamientos ante manifestaciones neuropsiquiátricas. Es nuestra opinión, en el futuro los tratamientos irán encaminados a ser personalizados, considerando la presencia de variantes genéticas predisponentes a la enfermedad; esto permitirá entonces adecuar la calidad y efectividad en el tratamiento requerida por el paciente.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heinrich TW, Graham G. Hypothyroidism presenting as psychosis: myxedema madness revisited. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2003;5(6):260-6.
2. Hage MP, Azar ST. The link between thyroid function and depression. *J Thyroid Res*. 2012;2012:590648.
3. Valverde-R C, Orozco A, Solís-S JC, Robles-Osorio L. Chapter 22 - Iodothyronine deiodinases: emerging clinical crossroads. En: Ulloa-Aguirre A, Conn PM, editores. *Cellular endocrinology in health and disease*. Boston: Academic Press; 2014 pp. 365-377.
4. Parmentier T, Sienaert P. The use of triiodothyronine (T3) in the treatment of bipolar depression: A review of the literature. *J Affect Disord*. 2018;229:410-4.
5. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association taskforce on hypothyroidism in adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012;22(12):1200-35.
6. Peeters RP, Visser TJ. Chapter 5 - Metabolism of thyroid hormone [Internet]. South Dartmouth, MA: Thyroid Disease Manager, Endocrine Education Inc [consultado: abril 2021]. Disponible en: <https://www.thyroidmanager.org/>
7. Bianco AC, da Conceição RR. The deiodinase trio and thyroid hormone signaling. *Methods Mol Biol*. 2018;1801:67-83.
8. Luongo C, Dentice M, Salvatore D. Deiodinases and their intricate role in thyroid hormone homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(8):479-88.
9. Solís JC, Orozco A, García C, Robles-Osorio L, Valverde C. Bioactividad de las hormonas tiroideas. Importancia clínica de los transportadores de membrana, de las desyodasas y de los receptores nucleares. *Rev Invest Clin Organo Hosp Enfermedades Nutr*. 2011;63(3):287-308.
10. Visser TJ. Chapter 4 - Cellular uptake of thyroid hormones [Internet]. South Dartmouth, MA: Thyroid Disease Manager, Endocrine Education Inc [consultado: abril 2021]. Disponible en: <https://www.thyroidmanager.org/>
11. Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(10):1101-14.
12. Bunevicius R, Prange AJ Jr. Thyroid disease and mental disorders: cause and effect or only comorbidity? *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23(4):363-8.
13. van der Deure WM, Peeters RP, Visser TJ. Molecular aspects of thyroid hormone transporters, including MCT8, MCT10, and OATPs, and the effects of genetic variation in these transporters. *J Mol Endocrinol*. 2010;44(1):1-11.
14. Gothié JD, Vancamp P, Demeneix B, Remaud S. Thyroid hormone regulation of neural stem cell fate: From development to ageing. *Acta Physiol (Oxf)*. 2020;228(1):e13316.
15. Talhada D, Santos CRA, Gonçalves I, Ruscher K. Thyroid hormones in the brain and their impact in recovery mechanisms after stroke. *Front Neurol*. 2019;10:1103.
16. Bahls SC, de Carvalho GA. A relação entre a função tireoidiana e a depressão: uma revisão [The relation between thyroid function and depression: a review]. *Braz J Psychiatry*. 2004;26(1):41-9.

17. Bernal J. Chapter 22 - Thyroid hormones in brain development and function [Internet]. South Dartmouth, MA: Thyroid Disease Manager, Endocrine Education Inc [consultado: abril 2021]. Disponible en: <https://www.thyroidmanager.org/>
18. Churilov LP, Sobolevskaya PA, Stroeve YI. Thyroid gland and brain: Enigma of Hashimoto's encephalopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(6):101364.
19. Miyoshi K, Morimura Y. Clinical manifestations of neuropsychiatric disorders. En: *Neuropsychiatric Disorders*. Miyoshi K, Morimura Y, Maeda K, editores. Springer; 2010. pp. 1-14.
20. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.
21. National Institute of Mental Health. Understanding psychosis [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health [consultado: abril de 2021]. disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/understanding-psychosis/> Publication No. 20-MH-8110
22. Burhan AM, Marlatt NM, Palaniyappan L, Anazodo UC, Prato FS. Role of hybrid brain imaging in neuropsychiatric disorders. *Diagnostics (Basel).* 2015;5(4):577-614.
23. Samuels MH. Psychiatric and cognitive manifestations of hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21(5):377-83.
24. Noda M. Thyroid Hormone in the CNS: Contribution of neuron-glia interaction. *Vitam Horm.* 2018;106:313-31.
25. Lee S, Oh SS, Park EC, Jang SI. Sex differences in the association between thyroid-stimulating hormone levels and depressive symptoms among the general population with normal free T4 levels. *J Affect Disord.* 2019;249:151-8.
26. Joffe RT, Pearce EN, Hennessey JV, Ryan JJ, Stern RA. Subclinical hypothyroidism, mood, and cognition in older adults: a review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28(2):111-8.
27. Biondi B, Cooper DS. Thyroid hormone therapy for hypothyroidism. *Endocrine.* 2019;66(1):18-26.
28. Calissendorff J, Falhammar H. To treat or not to treat subclinical hypothyroidism, what is the evidence? *Medicina (Kaunas).* 2020;56(1):40.
29. Demartini B, Ranieri R, Masu A, Selle V, Scarone S, Gambini O. Depressive symptoms and major depressive disorder in patients affected by subclinical hypothyroidism: a cross-sectional study. *J Nerv Ment Dis.* 2014;202(8):603-7.
30. Robles-Orsorio ML, Zacarías-Rangel V, García-Solís P, Hernández-Montiel HL, Solís JC, Sabath E. Prevalence of thyroid function test abnormalities and anti-thyroid antibodies in an open population in Central México. *Rev Invest Clin.* 2014;66(2):113-20.
31. Pasqualetti G, Pagano G, Rengo G, Ferrara N, Monzani F. Subclinical hypothyroidism and cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4240-8.
32. Tang R, Wang J, Yang L, Ding X, Zhong Y, Pan J, et al. Subclinical hypothyroidism and depression: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:340.
33. Akintola AA, Jansen SW, van Bodegom D, van der Grond J, Westendorp RG, de Craen AJ, et al. Subclinical hypothyroidism and cognitive function in people over 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2015;7:150.
34. Barbuti M, Carvalho AF, Köhler CA, Murru A, Verdolini N, Guiso G, et al. Thyroid autoimmunity in bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* 2017;221:97-106.
35. Leyhe T, Müssig K. Cognitive and affective dysfunctions in autoimmune thyroiditis. *Brain Behav Immun.* 2014;41:261-6.
36. Brandt F, Thvilum M, Almind D, Christensen K, Green A, Hegedüs L, et al. Hyperthyroidism and psychiatric morbidity: evidence from a Danish nationwide register study. *Eur J Endocrinol.* 2013;170(2):341-8.
37. Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, Nebbioso M, Iannitelli A, Quartini A, et al. Quality of life and neuropsychiatric disorders in patients with Graves' orbitopathy: Current concepts. *Autoimmun Rev.* 2018;17(7):639-43.
38. Asban A, Dream S, Lindeman B. Is hyperthyroidism diagnosed and treated appropriately in the United States? *Adv Surg.* 2019; 53: 117-29.
39. Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, Evans J, Hattersley AT, Frayling TM, et al. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1623-9.
40. Bianco AC, Kim BS. Pathophysiological relevance of deiodinase polymorphism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018;25(5):341-6.
41. Dumitrescu AM, Refetoff S. Chapter 27 - Impaired sensitivity to thyroid hormone: defects of transport, metabolism and action [Internet]. South Dartmouth, MA: Thyroid Disease Manager, Endocrine Education Inc [consultado: febrero 2021]. Disponible en: <https://www.thyroidmanager.org/>