



Universidad Nacional Autónoma de México
PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIZACIONES EN PSICOLOGÍA

Evaluación de las Funciones Ejecutivas en pacientes con Carcinoma Tiroideo. Estudio comparativo entre estado Hipotiroideo y Eutiroideo.

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEUROPSICOLOGÍA**

PRESENTA:

Trujillo Rodríguez Héctor Iván

DIRECTOR:

Dra. Alicia Elvira Vélez García
Facultad de Psicología, UNAM.

COMITÉ:

Dra. Itzel Galán López
Facultad de Psicología, UNAM.

Dra. Sofía Sánchez Román
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición: "Salvador Zubirán".

Dra. Natasha Viviana Alcocer Castillejos
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición: "Salvador Zubirán".

Dra. Gabriela Orozco Calderón
Facultad de Psicología, UNAM.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

A dios, por guiarme día con día y permitirme llegar hasta este momento, porque la vida es esa montaña que escalar y con obstáculos que vencer, y de una forma u otra, siempre de tu mano por un camino de plata.

A mi madre, por su entrega, su esfuerzo, por ser la mejor madre del universo, tan bella y entregada día con día, por siempre tener una sonrisa, un abrazo, palabras sabías como nadie más y una actitud inigualable, sabia y divertida. Recuerda siempre que eres una mujer inquebrantable y juntos podemos con todo. Te amo mucho, mamá.

A mi hermano, por ser mi mejor amigo, siempre estar ahí para poder dialogar, jugar y reír sin importar qué. Gracias por aprender y crecer juntos en este camino llamado vida. *Love you, bro; my mate, mi pana.*

A mi padre, por su entrega y esfuerzo día a día, gracias por enseñarme que las cosas siempre se hacen lo mejor posible y por apoyarme en este trayecto, sin importa qué. Te quiero, pa.

A Sthefania, por siempre apoyarme en ir hacia adelante, por regalarme tu tiempo, parte de tu vida y siempre los brazos abiertos con tanto cariño y amor. Por esas ganas de comerme al mundo, de nuca rendirte y hacerme ver las cosas de otro color. Te amo 📱👉

A mis amigos de prepa, principalmente a Chucho, Mercer, Mateo, Víctor, Melissa, Charls, Tommy y a todos mis compañeros preparatorianos, por estar ahí en cada día y vivir experiencias únicas, divertidas y extremas.

A mis amigos Universitarios en especial a Alma, Adán, Paola y María, entre tantos, a mis amigos de primer año en esta hermosa facultad, gracias.

A mis compañeros de seminarios, al ¡Equipo! y a mis compañeras de Nutrición, gracias por esas charlas y lo aprendido con gente tan capaz como solo ustedes, gracias.

A la Dra. Alicia, gracias por guiarme pacientemente y paso a paso durante esta aventura, por enseñarme a hacer las cosas mejor, por instruirme a ver más allá de las perspectivas tradicionales y por brindarme su tiempo para que este proyecto se llevase a cabo.

A la Dra. Gaby Orozco por la oportunidad de ser parcialmente su alumno de servicio social, por las enseñanzas como profesional y ser humano a lo largo de estos años, por esa apertura e ideología: siempre existe tiempo para todo.

A la Dra. Galán, por mostrarme esa pasión por la neuropsicología, ese amplio conocimiento que siempre me mantenía embelesado, por empaparme de esas ganas de comerme al mundo desde este enfoque desde muy joven.

A la Dra. Sofia, por su claridad y sugerencias, por cada consejo y oportunidad de expandir mis perspectivas profesionales, por esas risas y momentos divertidos. Por su apoyo incondicional.

A la Dra. Naty, gracias por su sutileza y perspicacia, por siempre integrar novedosos temas en las charlas cotidianas, por su apoyo y compromiso, por permitirme involucrarme en este proyecto.

A todos y cada uno de los pacientes que participaron en ésta, y muchas otras investigaciones que, estoy seguro, pronto se culminarán y grandes aprendizajes nos compartirán.

A mi amada UNAM, brindándonos todo y más de lo que podríamos imaginar, gracias por tomarme entre tus aulas desde hace casi 10 años. Por formarme como ser humano, por tu ideología y grandeza, por tu historia y futuro, por tus raíces y amplitud. Por las maravillosas personas que salen de ellas, por los maravillosos paisajes que nos regalas día y noche. Por las personas que conocí en tus campus.

A la vida y a la muerte, gracias.

Dedicatoria

A mis abuelitos: Carmen y Atalo; a mi tío Moisés, que vieron el inicio de esta historia, pero no su culminación.

A mi madre, mi hermano y mi padre, por su apoyo incondicional día con día.

A Stefhania por su tiempo, amor y aliento.

A mi amada universidad, la UNAM.

“No os dejéis corromper por un escepticismo estéril y deprimente; no os desalentéis ante la tristeza de ciertas horas que pasan sobre las naciones. Vivid en la serena paz de los laboratorios y las bibliotecas. Preguntaos primero: ¿Qué he hecho por instruirme? y, después, al ir progresando. ¿Qué he hecho por mi patria? Hasta que llegue el día en que podáis sentir la íntima satisfacción de pensar en que de alguna manera habéis contribuido al progreso y bienestar de la humanidad”

Louis Pasteur

“Exercising our brains systematically ways is as important as exercising our bodies. In my experience, “Use it or lose it” should really be “Use it and get more of it”.

Elkhonon Goldberg

“Science cannot solve the ultimate mystery of nature. And that is because, in the last analysis, we ourselves are a part of the mystery that we are trying to solve.”

Max Planck

Orden es Progreso.

TRES COSAS.

**TRES COSAS QUE DEFENDER:
EL HONOR, EL HOGAR Y LA PATRIA.**

**TRES COSAS QUE CONTROLAR:
EL CARÁCTER, LA LENGUA Y LA CONDUCTA.**

**TRES COSAS QUE MEDITAR:
LA VIDA, LA MUERTE Y LA ETERNIDAD.**

**TRES COSAS QUE EVITAR:
LA SOBERBIA, LA IGNORANCIA Y LA INGRATITUD**

**TRES COSAS QUE DESEAR:
LA ALEGRÍA, LA PAZ Y LA SERENIDAD.**

Contenido

Capítulo 1- Hipotiroidismo y carcinoma tiroideo

Tiroides.....	1
Hipotiroidismo.....	3
Etiología del Hipotiroidismo.....	5
Epidemiología del Hipotiroidismo.....	6
Manifestaciones clínicas.....	11
Tratamiento del Hipotiroidismo	12
Cáncer de Tiroides Diferenciado.....	13
Etiología del Cáncer Tiroideo.....	14
Diagnóstico del Cáncer Tiroideo	16
Tratamiento del Cáncer Tiroideo.....	19
Tratamiento con Yodo Radioactivo.....	20

Capítulo 2- Lóbulos Frontales y Funciones Ejecutivas

Neuroanatomía.....	23
Corteza Motora y PreMotora.....	26
Corteza PreFrontal.....	27
Corteza OrbitoFrontal.....	29
Corteza FrontoMedial.....	29
Corteza PreFrontal Dorsolateral.....	30
Conexiones- Aferencias y eferencias.....	31
Neuroquímica del lóbulo frontal.....	33
Funciones ejecutivas.....	37
Propuestas explicativas de Funciones Ejecutivas.....	39
Modelos Teóricos.....	43
Evaluación Neuropsicológica de las Funciones Ejecutivas.....	47

Capítulo 3- Neuropsicología del Hipotiroidismo y Carcinoma Tiroideo

Hallazgos Neuropsicológicos.....	50
Hipotiroidismo y Neuropsicología.....	50
Síntomas Psiquiátricos.....	51
Funciones Ejecutivas en Hipotiroidismo	53
Funciones Ejecutivas en niños y adolescentes.....	54
Funciones ejecutivas en adultos y adultos mayores.....	54

Metodología

Justificación.....	58
Planteamiento del problema.....	58
Pregunta de investigación.....	59
Objetivos.....	59
Hipótesis.....	59
Variables.....	60
Muestra.....	61
Criterios de inclusión y exclusión.....	61
Diseño.....	61
Instrumentos.....	61
Procedimiento.....	62
Análisis estadístico.....	63

Resultados..... 64

Comparación estadística.....	70
Asociaciones encontradas.....	72

Discusión..... 77

Conclusión..... 85

Consideraciones futuras y limitaciones.....	86
---	----

Referencias.....	87
------------------	----

RESUMEN

La glándula tiroides es la glándula endocrina más grande del cuerpo humano y se localiza en la parte frontal del cuello, su control hormonal es vital para el funcionamiento físico y mental; en los años recientes ha existido un creciente interés por estudiar las enfermedades tiroideas, entre estas se encuentra el cáncer de tiroides, el cual ha sido considerado un modelo experimental para poder esclarecer cómo se afectan las funciones cognitivas en distintos estados metabólicos. En este sentido, se ha descrito que existen afecciones en atención, memoria y tareas verbales, más no es claro qué ocurre con el resto de las funciones ejecutivas.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar antes y después del tratamiento con yodo radioactivo, el desempeño neuropsicológico de las funciones ejecutivas de pacientes con carcinoma tiroideo en dos estados metabólicos (hipotiroidismo y eutiroidismo). Fueron evaluados 13 pacientes (45.1 años con desviación estándar de 11.3 años) del Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán (INCMNSZ) con carcinoma tiroideo diferenciado (CTD). Se empleó la batería de Lóbulos Frontales y Funciones Ejecutivas (Flores-Lázaro & Ostrosky-Shejet & Lozano-Gutiérrez, 2014) y el Symptom Checklist-90 (SCL-90) así como también se cuantificaron los niveles séricos.

De forma clínica se encontró que existen mejorías cognitivas en la evaluación en estado eutiroides, observable esto en los puntajes generales dados por los perfiles de la batería de funciones ejecutivas. A su vez, se presentan tareas cuya ejecución difiere entre evaluaciones, presentando diferencias estadísticamente significativas. Por su parte, también existen correlaciones entre los puntajes séricos y tareas de la corteza prefrontal dorsolateral, principalmente.

Por lo que de manera general se concluye que existe mejoría en los puntajes cognitivos presentados en los participantes en el estado eutiroides en comparación con su misma evaluación en estado hipotiroides, y se sugiere que el tratamiento con yodo radioactivo no afecta las funciones cognitivas de los pacientes, sino que el hipotiroidismo inducido es el que tiene impacto negativo en las funciones ejecutivas en corto plazo.

Palabras clave: Neuropsicología, Hipotiroidismo, Eutiroidismo, Funciones Ejecutivas, Lóbulo Frontal, Cáncer de Tiroides, Hormonas, Yodo Radioactivo.

ABSTRACT

The thyroid gland is the largest endocrine gland in the human body and is located in the neck's front, its hormonal control is vital for physical and mental functioning; In recent years there has been a growing interest in studying thyroid diseases, among these the thyroid cancer, which has been considered an experimental model to clarify how cognitive functions are affected in different metabolic states. In this sense, has been described affections mainly in attention, memory and verbal tasks, but it's not already clear what happens with the rest of Executive Functions.

Therefore, the objective of this study was evaluated the neuropsychological performance of the Executive Functions of patients with thyroid carcinoma in two metabolic states (hypothyroidism and euthyroidism). Thirteen patients (45.1 years with standard deviation of 11.3 years) in the National Institute of Nutrition and Medical Sciences Salvador Zubirán (INCMNSZ) with differentiated thyroid carcinoma (DTC) were evaluated. The Frontal Lobes and Executive Functions battery (Flores-Lázaro & Ostrosky-Shejet & Lozano-Gutiérrez, 2014) and the Symptom Checklist-90 (SCL-90) were used, as well as the quantified serum levels.

Clinically, we found some cognitive improvements in the assessment while the patients be in euthyroid state, it could be observed in profiles with the general scores given by the battery of executive functions. At same time, tasks whose executions differs between evaluations are shown, having statistically significant differences between performance. On the other hand, there are also correlations between serum scores and dorsolateral prefrontal cortex's task, mainly.

Hence, generally concluded that there is improvement in the cognitive scores performed by the participants in the euthyroid state in comparison with the same evaluation in the hypothyroid state; then it's suggested that the treatment with radioactive iodine doesn't affect the cognitive functions of patients, but the induced hypothyroidism is the one that has negative impact on executive functions, at least, in short term.

Keywords: Neuropsychology, Hypothyroidism, Euthyroidism, Executive Functions, Frontal Lobe, Thyroid Cancer, Hormones, Radioactive Iodine.

Capítulo 1- Hipotiroidismo y Carcinoma tiroideo

Tiroides

La glándula tiroides, glándula tiroidea o simplemente tiroides (Quiroga-Sánchez, 2013) es la glándula endocrina más grande del cuerpo humano y se localiza en la parte frontal del cuello, cuyo control hormonal es vital para el funcionamiento tanto físico como desarrollo mental (Pinzón-Serrano, Morán-Barroso, & Coyote-Estrada, 2006; Rokni, Shirazi, & Mani, 2015) ya que es la responsable de la secreción de hormonas tiroideas T3 y T4, las cuales regulan aspectos de crecimiento, desarrollo y función tanto en órganos como en células a lo largo de la vida, la tiroides es la primera glándula endocrina que aparece durante el desarrollo embrionario a los 16-17 días de gestación (Anjana, Tandon, Vaney, & Madhu, 2008; Ares, Quero Jiménez, & Morreale de Escobar, 2009) puede producirse cretinismo neurológico, cretinismo mixedematoso es decir que pueden presentarse grados diversos de repercusión en el desarrollo intelectual del niño y retraso mental endémico si existe alguna afección en esta glándula a nivel intra-uterino (González et al., 2002; Lazarus, 2012).

Microscópicamente se compone de conglomerados de células que contienen coloide, estas células sintetizan una proteína llamada tiroglobulina la cual se almacena como coloide. La glándula tiroides tiene como función principal la secreción de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) las cuales modulan el uso energético, producción de calor y crecimiento (Rokni et al., 2015).

El primer paso en el proceso de biosíntesis es activar al transportador de yodo de la sangre a las células tiroideas (Ares et al., 2009), este proceso se encuentra mediado por el simporte sodio-yodo (NIS) que se encuentra en la membrana basal; posteriormente el yodo intracelular se difunde hacia la parte apical de la célula, en la cual se transporta al coloide usando un cloruro/yoduro llamado pendrina (García-García, 2016; Rokni et al., 2015).

Posteriormente el yodo es rápidamente oxidado e incorporado en residuos de tirosina en las moléculas secretadas de tiroglobulina, la reacción y oxidación del yodo con la tiroglobulina es mediada por la peroxidasa tiroidea, la cual es una enzima unida a la membrana que se encuentra en la membrana celular apical y se constituyen así las monoyodotirosinas (MIT) y las diyodotirosinas (DIT). Luego entonces se da un acoplamiento de estas tirosinas yodadas (MIT y DIT) en la molécula de tiroglobulina para producir T3 y T4 (Ares et al., 2009; Dehesa, s/f; Rokni et al., 2015) por lo que así las células foliculares o tirocitos sintetizan T3 y T4, estos tirocitos tienen la capacidad para concentrar yodo y almacenarlo en tiroglobulina (Tg) (Ares et al., 2009) cabe mencionar que la elevación de TSH estimula la liberación de Tg y la captación de Yodo 131 en tejidos residuales o metastásicos (García, Takahashi, Huerta, & Aslan, 2014).

La biosíntesis de T3 y T4 ocurre por la desyodación, para desyodinarse existen tres desyodinasas que se distinguen por los tejidos en los que predominan, las más importantes son la tipo II y la tipo III, la tipo II transforma la T4 a T3 y se encuentra distribuida principalmente en el sistema nervioso central, hígado, riñón y en los tejidos periféricos, mientras que la desyodinasa tipo III inactiva la T3 y la T4 por conversión a sus metabolitos inactivos (Ares et al., 2009) así las hormonas tiroideas entonces se liberan en la sangre y circulan para alcanzar todos los órganos del cuerpo (Ares et al., 2009; Rokni et al., 2015) por lo que una de las principales ventajas de la administración del tratamiento en forma de T4 es que la conversión a T3 se regula fisiológicamente según las necesidades de los tejidos (Barea et al., 2012).

Para mantener los niveles de hormona tiroidea en sangre en un rango normal, existe un sistema de control regulado, el cual se encuentra conformado por centros moderadores en el cerebro (hipotálamo y glándula pituitaria) con mecanismos de retroalimentación (Ares et al., 2009; Rokni et al., 2015).

La hormona liberadora de tirotropina (TRH) se secreta en el hipotálamo y es transportado a la glándula pituitaria y estimula la síntesis y liberación de hormona estimulante de tirotropina (TSH), esta última incrementa la síntesis de hormona tiroidea, mientras que la T3 y T4 circulante en sangre tienen presentan retroalimentación inhibitoria tanto de TRH y liberación de TSH (Ares et al., 2009; Rokni et al., 2015) La tiroides trabaja como un sistema de retroalimentación negativa, un esquema de esta retroalimentación se encuentra en la **figura 1**, el cual actúa de la siguiente manera: Cuando la secreción de T3 y T4 disminuye, se estimula compensatoriamente la secreción de TSH y viceversa, cuando T3 y T4 aumentan su cantidad, la secreción de TSH disminuye (Ares et al., 2009).

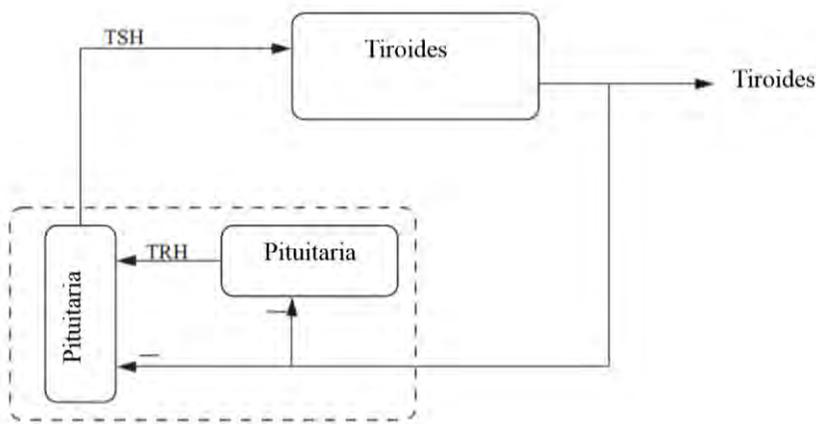


Figura 1- Mecanismo de retroalimentación tiroideo. Tomado de Rokni et al. (2015)

Las consecuencias de una disfunción tiroidea dependen de la etapa de vida y cómo es que ésta se da. La ausencia de tiroides durante las primeras etapas de vida se asocia con retraso mental y enanismo (hipotiroidismo congénito), mientras que en adultos la poca producción de T3 y T4 (hipotiroidismo) se acompaña con bradipsiquia y poca resistencia al frío (Rokni et al., 2015). Este déficit de T3 induce cambios a nivel hormonal, de manera específica en el transporte iónico de los sitios diana o zonas específicas en las cuales actúan las 3 deyodinasas que transforman la T4 en T3 (Pombo, 2008).

Controversialmente el exceso de secreciones T3 y T4 (hipertiroidismo) conlleva a nerviosismo, exceso de producción calórica, temor e incremento de frecuencia cardíaca (Rokni et al., 2015) esta hipersecreción de THR es un mecanismo compensatorio para mantener normales los niveles séricos de T3 y T4 (Monreal et al., n.d.).

La disminución de la producción de T4 y T3 causa un aumento compensatorio de los niveles de TSH por lo que este aumento compensatorio restaura inicialmente los niveles de T4 y T3, aunque si persiste el daño tiroideo, estos niveles tienden progresivamente a disminuir (Pineda et al., 2016).

Hipotiroidismo

Se denomina hipotiroidismo a la situación clínica producida por un déficit de la actividad de las hormonas tiroideas en los tejidos diana, necesaria para mantener el correcto funcionamiento del organismo (De Santiago, 2004; Almandoz & Gharib, 2012; Barea et al., 2012) por lo que es un trastorno que está dado por la actividad insuficiente o incorrecta de la actividad hormonal de la tiroides, la cual es necesaria para mantener las funciones metabólicas de manera normal en el organismo (Pombo, 2008) es la situación resultante de una disminución en la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular, esto puede ser dado por una producción deficiente de las mismas o por resistencia de acción a sus sitios diana, presentando así alteraciones de transporte o del metabolismo (Dehesa, 2011) y el hipotiroidismo primario es el déficit hormonal más frecuente en la práctica clínica (Bros et al., 2011) se presentan 1000 casos de hipotiroidismo primario por 1 de tipo secundario (Roberts & Ladenson, 2004).

Se observa la clasificación del hipotiroidismo en la **tabla 1**, cuando la función tiroidea se encuentra patológicamente deprimida aparece este hipotiroidismo, mientras que cuando esta función se encuentra incrementada, aparece hipertiroidismo (Ares et al., 2009).

El hipotiroidismo se puede clasificar según Roberts & Ladenson (2004) en base al tiempo en el que se presenta (congénito o adquirido), el nivel de afección endocrina (primario o secundario también denominado central) o por su severidad (clínico o subclínico) y en muy pocos casos el hipotiroidismo se debe a mutaciones (con pérdida de función) en los genes relacionados con la señalización hormonal en los diferentes tejidos (Pineda et al., 2016; Pinzón-Serrano et al., 2006).

Aunque se clasifica de distintas formas la más práctica es la etiológica como menciona Barea et al. (2012); por una afección directa en la glándula tiroidea, a lo cual se le conoce como hipotiroidismo primario, por alteraciones en la producción de la tirotrópina hipofisiaria (TSH) llamado hipotiroidismo secundario o afecciones en el hipotálamo llamado hipotiroidismo terciario e incluso periférico cuando acontece en los tejidos diana o resistencia periférica a las hormonas tiroideas (Barea et al., 2012; De Santiago Corchado, 2004; Devdhar et al., 2007; Pombo, 2008; Roberts & Ladenson, 2004).

Clasificaciones del Hipotiroidismo.

Hipotiroidismo Congénito (HC)		Hipotiroidismo adquirido (HA)	
HC Primario Permanente	Transitorio	HC Periférico	HA Primario
-Disgenesia tiroidea	-Recién nacido prematuro	-Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas	-Déficit de yodo
-Dishormogenesis	-Recién nacido hijo de madre hipertiroidea	-Defecto del transporte celular de hormonas tiroideas	-Tiroiditis
-Hipotalamohipofisiario	-Iatrógeno- Exceso de yodo	-Defecto del metabolismo de hormonas tiroideas	-Aguda
-Déficit de TRH	-Deficit de yodo -Inmunológico -Tiroidectomía -Terapia por yodo radioactivo		-Subaguda -Crónica autoinmunitaria -Crónica leñosa de Reidel -Enfermedad infiltrativa
			-Exposición a agentes que deprimen la función tiroidea: alimentos o fármacos

Tabla 1- Clasificación etiopatogénica del hipotiroidismo. Tomada de: (Devdhar et al., 2007; Dehesa, 2011; Almandoz & Gharib, 2012)

En el ya mencionado hipotiroidismo primario, existe una fase inicial llamada: “hipotiroidismo subclínico” en la cual existe disminución de la secreción de tiroxina (T4) que induce al aumento de la TSH, lo cual conlleva a una mínima disminución de la tiroxina libre (T4L) y al aumento de secreción tiroidea de triyodotironina (T3) y un aumento del proceso de deioninación de la T4 a T3, aunque en estadios posteriores se produce una disminución de T4 y T3, pero con aumento de TSH (Pombo, 2008) en estadios posteriores se produce una disminución de la T4 y también de la T3 con persistente aumento de la TSH.

Estos cambios suelen producirse de forma gradual y progresiva desde el estadio inicial de hipotiroidismo subclínico hasta el hipotiroidismo manifiesto, que podría culminar en el coma mixedematoso, situación grave y poco frecuente hoy en día (Barea et al., 2012; Dal Maso, Bosetti, La Vecchia, & Franceschi, 2009) algunas condiciones como la menarca, embarazo y uso de anticonceptivos orales se han relacionado con un agrandamiento de glándula tiroides y aumento de niveles séricos totales tanto de T3 y T4, este aumento de niveles hormonales puede causar una elevación de hormona estimulante de tiroides (TSH) (Dal Maso et al., 2009).

Etiología del Hipotiroidismo

Una variedad de factores ambientales y patológicos causan disfunciones en la glándula tiroides (Rokni et al., 2015), de forma más específica en el hipotiroidismo, como Pombo (2008) menciona, puede tener diversas causas: de tipo congénitas, por variación en los niveles de yodo ya sea por déficit en el nivel de ingesta o incluso por exceso del mismo (Barea et al., 2012; Dal Maso et al., 2009) este exceso se asocia con un alargamiento compensatorio de la tiroides, llamado bocio (Devdhar et al., 2007; Rokni et al., 2015) por lo que tanto el bocio como el hipotiroidismo se asocian con un mecanismo de captación de yodo que se encuentra genéticamente alterado (Ares et al., 2009; Mondragón-Terán et al., 2016).

Diferentes situaciones pueden favorecer la aparición de hipotiroidismo: puerperio, antecedentes familiares de enfermedad autoinmunitaria, antecedentes de cirugía tiroidea o de cuello y el tratamiento con radioyodo, radioterapia cervical o la ingesta de determinados fármacos, procesos inflamatorios de tiroides, postcirugía (Barea et al., 2012; Pombo, 2008).

De manera similar el hipotiroidismo central puede ser de causa hipofisaria, hipotalámica o ambas, por causas congénitas, genéticas, tumores, procesos de inflamación, infiltración, problemas vasculares, infecciosos, traumatismos y consumo de fármacos (Pombo, 2008; Roberts & Ladenson, 2004), algunos factores que se asocian con condiciones tiroideas alteradas son: Hormonas, dieta con ingesta de yodo, consumo de pez, consumo vegetal e índices de masa corporal (Dal Maso et al., 2009) o leche (Vila Ballester et al., 2010) se sugiere

que el aporte externo de yodo deben ser 150 µg diarios (García-García, 2016) aunque otros autores mencionan que los requerimientos diarios oscilan entre los 100 y 200 µg, así este requerimiento es esencial para la síntesis de HT, si esta ingesta es inadecuada se genera hipotiroidismo el cual se puede reflejar en bocio o en alteraciones en el desarrollo o retraso mental si es de forma congénita (Anguiano, 2010).

Por lo que las fuentes de yodo a tener en cuenta incluyen suplementos dietéticos, fármacos, soluciones antisépticasricas en yodo o contrastes yodados utilizados en pruebas de imagen (Burchés-Feliciano, Argente-Pla, García-Malpartida, Rubio-Almanza, & Merino-Torres, 2015).

La exposición ya sea accidental o terapéutica a dosis bajas de radiación (Faure et al., 2012; García et al., 2014; Roberts & Ladenson, 2004) es un factor menor que propicia el cáncer diferenciado, la dieta baja en yodo con bocio preexistente es otro de los factores presentes, así como la obesidad y predisposición genética (García et al., 2014) por su parte una exposición a grandes cantidades de yodo da lugar, en ocasiones, a alteraciones en la función tiroidea, pudiendo causar tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo (Burchés-Feliciano et al., 2015).

Epidemiología del Hipotiroidismo

La disfunción tiroidea es una de los trastornos endocrinos más comunes, pero su prevalencia e incidencia de acuerdo a estudios epidemiológicos en todo el mundo, difiere significativamente (Devdhar et al., 2007; Flores-Rebollar, Moreno-Castañeda, Vega-Servín, López-Carrasco, & Ruiz-Juvera, 2015; Pinzón-Serrano et al., 2006) aunado a que estos datos en general son escasos (González & Mosso, 2006) más se ha reportado que la incidencia del CT ha ido en incremento de forma consistente alrededor del mundo en los últimos 30 años (Dal Maso et al., 2009; Zafon , Puig-Domingo, Biarnés, Halperin, Bella, Castells, Mauricio, 2015) por lo que esta incidencia anual del CT se ha incrementado de forma evidente en las últimas décadas, este aumento se debe al menos en parte a la mayor detección de tumores de bajo riesgo (Díez et al., 2015) incluso desde el año 2005 se esperaba que en el transcurso de los años aumentase el porcentaje de población tratada con T4, sobre todo porque cada vez son mayores el interés y la sospecha diagnóstica del hipotiroidismo, especialmente por su posible relación con la obesidad (Verdú, Sagala, Ruiz, & Navarro, 2005; Ceccarini et al., 2015) por lo que Noorily (2008) menciona que el hipotiroidismo es un trastorno relativamente frecuente que va del 0.5 a 1.5% en los adultos, en el que existe una disminución de la concentración sérica de tiroxina (T4) o un aumento de la tirotropina (TSH), aspecto ya mencionado anteriormente.

García et al., (2014) menciona que en 2008 se reportaron 3195 casos de cáncer tiroideo en México, de los cuales 1844 eran mujeres y 1351 hombres, estos casos fueron el 2.5% del total de neoplasias malignas con una incidencia de 3/100,000 habitantes y una mortalidad del 0.6% por cada 100,000. La relación existente entre mujeres: hombres es de 4.4:1 o como otros autores mencionan, la prevalencia de hipotiroidismo es aproximadamente 5 veces mayor en las mujeres (Pineda et al., 2016) el rango de frecuencia en el que usualmente se reportan los casos es entre los 31 y 60 años siendo el 60% del total, pero en las edades que más casos se presentan es entre los 41 y 50 años. El carcinoma tanto papilar como sus variantes representan el 80.3% de las malignidades tiroideas mientras que el carcinoma folicular y sus variantes el 2.4% (García et al., 2014) a pesar de ello, a nivel mundial sigue siendo un problema de baja prevalencia (Zafon et al., 2015)

Por su parte, a nivel nacional el cáncer de tiroides es tratado en hospitales como el del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) en el que se les brinda terapia con yodo-131 y se ha observado que existe un incremento de los pacientes que lo reciben en los años recientes (Ruiz-Juvera, Flores-Rebollar, & Sepúlveda-Méndez, 2015)

Esto comparado con estudios realizados en la ciudad de México en años anteriores, esto según los datos reportados de Flores-Ortega, Rivera-López, Guillén-González, & Vergara-López (2010) en el cual analizan mediante un estudio retrospectivo los casos de pacientes con Carcinoma Tiroideo Diferenciado (CTD) que acudieron al Hospital 20 de Noviembre entre los años 1985-1994. Se encontró registro de 263 pacientes con CTD de los cuales el 90.1% era cáncer papilar y el 9.9% restante tenían cáncer folicular, el 91.6% eran mujeres y el 8.4% hombres, con una relación de 11:1, la edad promedio que tenían era de 53 años y el promedio de edad al ser diagnosticados era de 42 años, de forma más precisa el cáncer papilar se diagnosticó a los 41 años en promedio mientras que el cáncer folicular se diagnosticaba a los 48 años promedio.

Continuando con estos datos, 239 pacientes (90.8%) de los 263 recibieron tratamiento ablativo postquirúrgico mientras que los 24 restantes no. El yodo radioactivo fue la terapia ablativa más utilizada en 201 de los pacientes (76.4%) y la radioterapia en 20 (7.6%), solo el 6.8%, es decir 18 de ellos, recibieron un tratamiento combinatorio (Flores-Ortega et al., 2010)

Ruiz-Juvera et al. (2015) menciona que se ha observado que la mayoría de los pacientes que acuden al servicio para recibir este tipo de radioterapia, acuden con nerviosismo, mala información y temor por el tratamiento, estos factores se han observado particularmente en pacientes con cáncer de tiroides o metástasis, aunque como menciona Fuster et al. (2001) la metástasis es poco frecuente y de presentarse, esto no cambia la estrategia terapéutica

contemplada en un primer momento, ya que esta metástasis ocurre en no más del 1-2% de los casos y generalmente es hacia pulmón (González & Mosso, 2006)

Por lo cual, para mejorar la información se han generado nuevos folletos que expliquen de forma más clara el proceso, ya que todas las guías revisadas por los autores eran complicadas y sólo confundían más a los pacientes, esto bajo la normatividad nuclear NOM-013-2009 (Ruiz-Juvera et al., 2015) aunado a esto se sugiere la necesidad de crear campañas institucionales de prevención (González et al., 2002)

Se encontró que el 80% de los pacientes sentían nerviosismo o temor, el 50% sabían que el tratamiento era benéfico pero desconocían su funcionamiento, el 30% tenía información de su médico pero el resto no habían entendido ni preguntó más, el 15% consultó internet sobre el tratamiento y el 25% lo platicó con sus familiares y amigos (Ruiz-Juvera et al., 2015)

Anderson 2005, recopiló información de la Organización mundial de la Salud (OMS) o WHO por sus siglas en inglés, en las cuales se encuentran una complicación de datos que analizan la deficiencia de yodo a nivel mundial mediante la cuantificación de yodo en orina (UI) y la prevalencia total de bocio (TGP) de una forma estandarizada (Andersson, Takkouche, Egli, Allen, & Benoist, 2005) esto se puede observar en la **tabla 2**.

La relación entre la ingesta de yodo y el riesgo de desarrollar enfermedades tiroideas es muy cercana (Flores-Rebollar et al., 2015), ya que la ingesta de yodo es esencial para la función tiroidea (Dal Maso et al., 2009) esta disfunción se da a la par del estado nutricional o ingesta de yodo, de manera que en años pasados se ha reportado que una dieta con ingesta en exceso de yodo provocaba anomalías en la función tiroidea aunado a una mayor incidencia y prevalencia de enfermedades tiroideas autoinmunes y estado hipotiroideo (Flores-Rebollar et al., 2015)

Niveles de Yodo según la OMS

Media de UI	Ingesta de yodo	Nutrición
<20	Insuficiente	Deficiencia severa en yodo
20-49	Insuficiente	Deficiencia moderada en yodo
50-99	Insuficiente	Deficiencia leve en yodo
100-199	Adecuada	Optima
200-299	Más que adecuada	Riesgo de presentar hipertiroidismo
>300	Excesiva	Riesgo de consecuencias en la salud, como hipertiroidismo o problemas de tiroides autoinmunes.

Tabla 2- Criterios epidemiológicos de la OMS para evaluar los niveles de yodo a través de la cuantificación promedio de yodo en orina en niños de edad escolar Tomado de: Andersson et al. (2005)

A nivel mundial la deficiencia de yodo es una amenaza importante para la salud pública y el desarrollo de comunidades o poblaciones a nivel mundial y esto ha cambiado en el avance de los años, como se puede observar en las posteriores **tablas 3 y 4**, de forma más específica en niños preescolares y mujeres embarazadas. Cuando los requerimientos de yodo no son adecuados, la síntesis de hormona tiroidea se ve afectada, resultando así en una serie de anormalidades tanto funcionales como del desarrollo referidas como trastornos por deficiencia de yodo por sus siglas en inglés (IDD) (Andersson et al., 2005)

Población mundial con ingesta insuficiente de Yodo.

	Niños en edad escolar		Población en general	
	Proporción (%)	Número total (Millones)	Proporción (%)	Número total (Millones)
África	42.3	49.5	42.6	260.3
América	10.1	10.0	9.8	75.1
Europa	59.9	42.2	56.9	435.5
Mediterráneo Oriental	55.4	40.2	54.1	228.5
Asia del Sur-Este	39.9	95.6	39.8	624.0
Pacífico occidental	26.2	48.0	24.0	365.3
Total	36.5	285.4	35.2	1988.7

Tabla 3- Proporción de población y número de individuos con ingesta insuficiente de yodo en niños de edad escolar (6-12) y en población en general (todos los grupos de edad) por región, según la OMS en 2003. Tomado de: Andersson et al. (2005)

Bocio a nivel mundial

	Población general de TGP (%)		Porcentaje de Cambio
	1993	2003	
África	15.6	28.3	+81.4
América	8.7	4.7	-46.0
Europa	22.9	37.3	+62.9
Mediterráneo Oriental	11.4	20.6	+80.7
Asia del Sur-Este	13.0	15.4	+18.5
Pacífico occidental	9.0	6.1	-32.2
Total	12.0	15.8	+31.7

Tabla 4 – Cambio en la prevalencia de bocio (TGP) entre los años 1993 y 2003 reportado por la OMS. Tomado de: Andersson et al. (2005)

Por lo que, en estos trastornos por deficiencia de yodo, las afecciones más devastadoras están relacionadas con trastornos mentales o neurológicos, resultados de daño cerebral algunos de los cuales pueden resultar irreversibles (Andersson et al., 2005; González et al.,

2002) aunado a que alrededor del mundo la causa principal de hipotiroidismo congénito era la deficiencia de yodo (Roberts & Ladenson, 2004) en los años 90 el indicador principal para evaluar si se trataba o no de un trastorno por deficiencia de yodo (IDD), era la prevalencia total de bocio (TGP) aunque la cuantificación de yodo en orina (UI) es un indicador más sensible hacia los recientes cambios que las personas tienen tras la ingesta de yodo y es un indicador más recomendado la prevalencia total de bocio (TGP) (Andersson et al., 2005) esta esquematización se encuentra en la **figura 2**, aunado a ello, a nivel mundial la deficiencia de yodo es la causa más frecuente de hipotiroidismo en el mundo y generalmente aparece en zonas geográficas con suelos pobres en este mineral y que no disponen de herramientas para la suplementación de yodo, usualmente utilizada la sal yodada (Pineda et al., 2016) como menciona Vila Ballester y colaboradores (2010) la OMS define esta universalización de la sal yodada como un instrumento fundamental para la erradicación de estos problemas causados por la deficiencia de yodo.

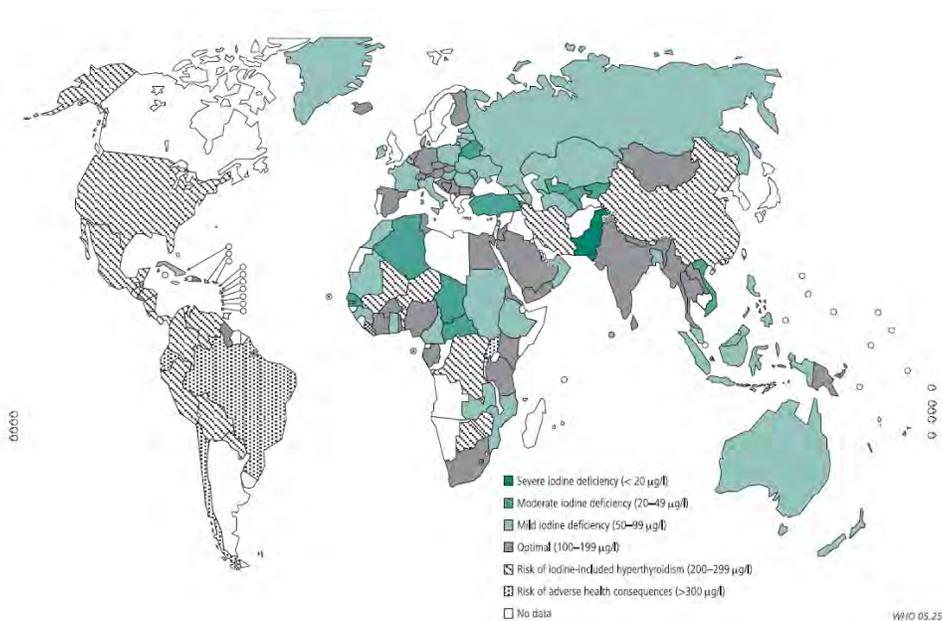


Figura 2- Países clasificados de acuerdo a los 6 grados de impacto significativo en salud pública de acuerdo a la ingesta estimada de yodo en promedio. Tomado de: Andersson et al. (2005)

Al parecer tras la moderación de ingesta en cantidades de yodo a nivel mundial, en países industrializados como en Francia, Australia, Irlanda y Reino Unido se ha mantenido este control en los niveles que presentan tanto de yodo como de ingesta, más en países de Latinoamericanos, entre ellos México, parece que la situación es diferente dado que existe aún una predisposición de ingesta excesiva de yodo en nuestra región (Flores-Rebollar et al., 2015) aunque se cree que alrededor de 2 mil millones de individuos en todo el mundo tienen

un aporte insuficiente de yodo (García-García, 2016) su disponibilidad en algunas zonas geográficas es limitada (González et al., 2002) aunado a los niveles de ingesta y costumbres dietarias (Pinzón-Serrano et al., 2006)

Manifestaciones clínicas del Hipotiroidismo.

El espectro clínico es muy variado y ha cambiado en los últimos años debido a su diagnóstico precoz. La mayoría de las manifestaciones clínicas son el reflejo de importantes cambios inducidos por el déficit de las hormonas tiroideas (Almandoz & Gharib, 2012; Barea et al., 2012) el hipotiroidismo se asocia a una disminución de la libido y anovulación en las mujeres, así como oligospermia y disfunción eréctil en los varones (Barea et al., 2012) también puede observarse debilidad, calambres musculares, síndrome del túnel carpiano, enlentecimiento psicomotor, afecciones en la memoria e incluso depresión (Ladsous & Wémeau, 2009)

En la piel se pueden generar cambios muy significativos como sequedad, piel amarilla (Devdhar et al., 2007) engrosamiento, aumento de las arrugas, mixedema, el pelo se hace quebradizo, seco y se empieza a perder, las uñas se tornan más delgadas; por su parte en el sistema cardiaco, siendo este el más preocupantes en los pacientes hipotiroideos, se presenta aumento de resistencia vascular periférica y disminución del gasto cardiaco; existe disminución del volumen sanguíneo y un aumento de la permeabilidad capilar, hipertensión diastólica, cardiomegalia, bradicardia e hipertensión arterial diastólica (Devdhar et al., 2007; Ladsous & Wémeau, 2009; Pombo, 2008)

También puede presentarse disminución del flujo plasmático renal y de la filtración glomerular, disminución de la actividad motora del esófago, estómago, intestino delgado y colon, por eso es frecuente el estreñimiento; hematopoyéticamente en algunas ocasiones hay anemia normocítica, normocrómica lo cual relaciona con un tiempo de hemorragia prolongado o mayor al normal (Pombo, 2008) en mujeres se reportan trastornos del ciclo menstrual, infertilidad y galactorrea (Ladsous & Wémeau, 2009)

En relación con el sistema nervioso, las hormonas tiroideas son necesarias para el desarrollo del cerebro, por lo que en el hipotiroidismo congénito puede haber retraso mental y anomalías neurológicas, por lo que se sugiere que las funciones cerebrales se encuentran enlentecidas, lo que se manifiesta bradipsiquia, bradiquinesia, bradilalia, disfonía (Pombo, 2008) dificultad para la concentración y la memoria, así como tendencia al sueño. Incluso Desouza y su equipo de trabajo (2005) sugieren la posibilidad de que el compromiso en el

estado tiroideo en el adulto puede resultar en cambios morfológicos en regiones cerebrales como el hipocampo y otras implicadas en aprendizaje, memoria y estado anímico.

Puede asociarse a su vez cefalea, alteración de la visión nocturna, hipoacusia de percepción y manifestaciones psiquiátricas, fundamentalmente depresión (Barea et al., 2012) estas manifestaciones se enlistan de mejor forma en la **tabla 5**.

Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo.			
Anemia	Constipación	Hipoglucemia	Pérdida de fuerza
Anorexia	Debilidad muscular	Hiponatremia	Pérdida de memoria
Apnea del sueño	Depresión	Hiporreflexia	Piel seca y áspera
Astenia	Disminución de la sudoración	hipotermia	Problemas menstruales
Ataxia	Disnea	hipoventilación	Resequedad
Aumento de peso	Edema facial y de los párpados	Hipoxia	Ronquidos
Bocio	Edema periférico	Infertilidad	Sensación de frío
Bradycardia	Estreñimiento	Intolerancia al frío	Sordera
Bradiclesia	Fatiga	Letargia	Tendencia al sueño
Bradilalia	Galactorrea	Macroglosia	Trastornos menstruales
Bradipsiquia	Ganancia de peso	Menorragia	Vellosidad escasa
Bradiquinesia	Hipercolesterolemia	Mialgia	Voz ronca
Caída del pelo	Hiperprolactinemia	Palidez	
Calambres	Hipertensión diastólica	Parestesias	

Tabla 5- Signos y síntomas del hipotiroidismo. Adaptado de: Román et al. (2003) Roberts & Ladenson (2004), De Santiago Corchado (2004), Devdhar et al. (2007), Pombo (2008), Noorily (2008), Ladsous & Wémeau (2009), Barea, Blanco, Sánchez, & Aguilar-Diosdado (2012) y Pineda, Galofré, Toni y Anda (2016)

Tratamiento del Hipotiroidismo.

La TSH recombinante (rhTSH) es tomada como una alternativa prometedora para evitar el hipotiroidismo prolongado, esto previo a los RCT y al tratamiento con yodo, aunque tras la administración del rhTSH parece que la sensibilidad diagnóstica en el RCT es menor comparada con el proceso más comúnmente utilizado como lo es la inducción del hipotiroidismo tras la suspensión de levotiroxina, aunque esta rhTSH evita el cuadro sintomatológico que deriva del hipotiroidismo sin que se vea afectada así la eficacia terapéutica del radioyodo (Fuster et al., 2001).

El hipotiroidismo se trata con levotiroxina sódica sintética (LT4) por vía oral en dosis única por día esto en ayunas aproximadamente 30 minutos antes de la ingesta de alimentos esto con el fin del mejoramiento de la función tiroidea, la forma de presentación puede ser por vía oral tanto en comprimidos como en gotas, estas últimas para una mejor administración en recién nacidos o lactantes (Bros et al., 2011; Dehesa, 2011; Almandoz & Gharib, 2012) y se ha encontrado que algunos factores que podrían encontrarse alterados por la falla en la liberación de hormonas tiroideas son los niveles lipídicos, homocisteína, problemas cardiovasculares y metabolismo óseo (Sesnilo et al., 2011)

Cáncer de Tiroides.

Se ha descrito que los pacientes con cáncer de tiroides (CT) al recibir terapia con yodo radioactivo presentan una etapa de hipotiroidismo (Devdhar et al., 2007) siendo esta afección cancerígena la utilizada como modelo para estudiar los cambios en los estados tanto de hipotiroidismo y su estado homeostático o eutiroideo, en 1954 se realizó la primera descripción de pacientes con hipertiroidismo y cáncer de tiroides, esta descripción hecha por Sokal (Parga et al., 2001).

A su vez el cáncer de tiroides, enfermedad que promueve este estado hipotiroideo, se distingue en dos grandes grupos, la clasificación diferenciada y la indiferenciada. En la primera mencionada se incluye el carcinoma papilar, folicular y medular, mientras que en el indiferenciado se encuentra el de tipo anaplásico; esta distinción se basa tanto en la morfología tumoral y estudios clínicos moleculares (Dal Maso et al., 2009; Pitoia & Nipomnische, n.d.; Hartl, 2015)

Faure, Soutelo, Faraj, Lutf, & Juvenal (2012) mencionan que las variantes de CT son: papilar, (PTC), folicular (FTC), anaplásico (ATC) y medular (MTC), los primeros derivan de las células foliculares (Mac Dermott, Gauna, & de Yampey, 2017) mientras que el MTC a partir de las células parafoliculares C. Dentro del tipo de cáncer diferenciado, el cáncer de tipo papilar se presenta con mayor frecuencia en un rango del 80%-90% (Mondragón-Terán et al., 2016).

García et al. (2014) menciona que el Cáncer de Tiroides Diferenciado (CTD) suele permanecer confinado en la glándula tiroides durante mucho tiempo, pero a medida que avanza, este tiene mayor agresividad local y capacidad de metástasis; es decir que su extensión fuera de la tiroides afecta músculos, nervios de la laringe, faringe, tráquea, esófago y piel.

Esta afección se presenta en la práctica clínica con mayor frecuencia en mujeres y ésta aumenta con la edad, dado que la mayoría de los diagnósticos son dados en la sexta década de la vida (De Santiago, 2004; Roberts & Ladenson, 2004; Devdhar et al., 2007; Pombo, 2008; Bros et al., 2011; Faure et al., 2012; Barea et al., 2012; Almandoz & Gharib, 2012; Zafon et al., 2015) e incluso aumenta su incidencia tras la menopausia (Ladsous & Wémeau, 2009) aunque no se ha encontrado un factor asociado con estrógenos (González & Mosso, 2006).

Cuando estos tumores se encuentran en etapa avanzada, las personas clínicamente cursan con disfonía, disfagia, disnea, tos y estupor (García et al., 2014) Incluso es bien sabido que las mujeres presentan autoinmunidad tiroidea de forma más frecuente que los hombres, esta tendencia se hace más obvia en la edad media (Bocchetta & Loviselli, 2006) y se cree que esta mayor incidencia se encuentra probablemente asociada a factores hormonales (Faure et al., 2012).

Etiología del Carcinoma tiroideo

El cáncer de tiroides (CT) es la neoplasia más frecuente del sistema endocrino (Faure et al., 2012; González & Mosso, 2006) de hecho la causa de CT mejor establecida es la exposición a radiación ionizante, particularmente durante la infancia o a edad temprana, esto tras la confirmación de incremento de CT reportada en áreas contaminadas tras el accidente de la planta nuclear de Chernobyl en abril de 1986 ya que aumento la incidencia de este cáncer de tiroides, pasando de ser 1/106 a 100/106 en niños expuestos (González & Mosso, 2006) aunque en general esta asociación es un tanto inconsistente dado que se sugeriría la función tiroidea en niños es más radiosensible (Dal Maso et al., 2009).

Incluso se han propuesto diferentes explicaciones para las tendencias al alza en la incidencia del CT, tales como mayores controles médicos, amplio uso de la ecografía, exposición a radiaciones y el aumento de la obesidad en la población (Pitoia & Nipomnisczce, n.d.; Faure et al., 2012; Ceccarini, Basolo, & Santini, 2015) generalmente se encuentra caracterizado por un curso lento y es potencialmente curable cuando se descubre en etapas tempranas ya que la mayoría de los pacientes con CT tienen bajo riesgo de muerte teniendo así un diagnóstico favorable (González, Yaniskowski, Wyse, Giovannini, López, Wior, 2006; Pinzón-Serrano, Morán-Barroso, & Coyote-Estrada, 2006).

Así la ingesta de yodo es otro factor estudiado en el cual la deficiencia del mismo está firmemente establecida como un factor de bocio y CT folicular. La asociación entre consumo de pescado y el CT se ha estudiado, especialmente con peces de agua salada y mariscos, incluso en algunas áreas costeras una dieta rica en pescado se ha asociado con un incremento en la incidencia de CT, esto en pocos estudios (Dal Maso et al., 2009; Vila Ballester et al., 2010)

Aunado a este consumo de yodo y pescado, existen otros aspectos en la dieta que se relacionan con el riesgo de CT, en particular con el consumo de vegetales crucíferos, por su parte la masa corporal también incluye en ello dado que la masa corporal puede afectar el requerimiento de yodo y por tanto el riesgo de CT de forma indirecta, e incluso se sugiere una relación entre factores antropométricos y riesgo de CT (Dal Maso et al., 2009)

En general el factor dieta es multidimensional y no se puede medir con total precisión en poblaciones que se encuentran en condiciones no controladas, de manera que el consumo de alimentos y bebidas que las personas consumen día con día se conforman de cientos de elementos algunos bien conocidos y otros no del todo, aunado a que no se encuentran cuantificados de manera exacta. Por lo que estas relaciones entre alimentación, nutrición, actividad física, salud y enfermedad son difíciles de estimar (Dal Maso et al., 2009) por lo que la etiología del CT no está completamente dilucidada, no se pueden descartar causas genéticas así como ambientales (Parga et al., 2001; Faure et al., 2012; Lillevang-Johansen, Petersen, Christensen, Hegedüs, & Brix, 2014)

Por lo que en general son necesarios más estudios que permitan conocer nuevos factores modificantes del riesgo, a su vez conocer así los marcadores moleculares, en células tumorales o circulantes, que pudieran determinar una mayor o menor amplitud del tratamiento quirúrgico, la necesidad o no de tratamiento con yodo radioactivo, el conocer de manera más exacta la dosis a utilizar en cada caso, así como disponer de herramientas con capacidad para anticipar fielmente el pronóstico individual de cada tipo de cáncer tiroideo diferenciado (Díez, Oleaga, Álvarez-Escolá, Martín, & Galofré, 2015) y a su vez tomar en cuenta los factores mencionados como radiación, deficiencias de yodo, historia familiar e incluso los factores genéticos como la hipotetizada galectina-3 (Osorio et al., 2016) o una mutación del BRAF (Paja Fano, Ugalde Olano, Fuertes Thomas, & Oleaga Alday, 2017) y factores epigenéticos que podrían estar influenciando en el desarrollo de la enfermedad (Rodríguez-Rodero, Delgado-Álvarez, Díaz-Naya, Martín Nieto, & Menéndez Torre, 2017)

Diagnóstico del Cáncer de Tiroides

El cáncer diferenciado de tiroides, en el cual se incluye el cáncer de tiroides de tipo papilar y folicular representa más del 80% de los casos presentado en México, y usualmente se asocian con un buen pronóstico (García et al., 2014; González & Mosso, 2006) se ha encontrado que en población mexicana, el tiempo transcurrido entre el inicio de los signos-síntomas y el diagnóstico es de 1 año en promedio (Flores-Ortega, Rivera-López, Guillén-González, & Vergara-López, 2010) ya que como se presentó anteriormente estos signos y síntomas llegan a ser poco específicos y a menudo polimorfos (De Santiago Corchado, 2004; Ladsous & Wémeau, 2009)

Debido a la escasa especificidad de las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo, el diagnóstico se basa fundamentalmente en las pruebas de laboratorio, ya que en más del 95% de los casos de hipotiroidismo la etiología es primaria y la determinación de TSH es la mejor prueba de cribado (Barea et al., 2012; Devdhar et al., 2007)

Para realizar un correcto diagnóstico es necesaria una exploración física que incluye el palpar el cuello con una laringoscopia (García et al., 2014), aunado a que la glándula tiroides por su ubicación y tamaño pueden explorarse por palpación (Ares et al., 2009) posteriormente se puede realizar una biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), la cual es la mejor evaluación inicial para un nódulo tiroideo porque se ha comprobado que su sensibilidad y especificidad superan el 90% para detectar la malignidad. Incluso se ha demostrado que la mortalidad decrece gracias al uso de técnicas como ultrasonido (US) ya que ayuda para diagnosticar tumores pequeños aunque el ultrasonido por si solo tiene poca utilidad para confirmar malignidad, también se ha encontrado que el tamaño tumoral mayor de 2 cm es de mal pronóstico ya que se relaciona con recaídas, mientras que el tumor mayor a 5 cm se asocia con mayor mortalidad (García et al., 2014) La prevalencia de nódulos tiroideos palpables en el año 2000 era del 4% (Fuster et al., 2001) este avance en los métodos diagnósticos como la citología por punción aspirativa con aguja fina y la ecografía de alta resolución puede haber influido en un aumento en la incidencia del CT no por la incidencia que estos tienen, sino por la mejor identificación gracias al uso de estas herramientas (Faure et al., 2012; González & Mosso, 2006)

La aparición de un nódulo tiroideo siempre obliga a establecer un diagnóstico diferencial de un proceso tumoral, por lo que se utilizan técnicas diagnósticas como los estudios ecográficos y punción por aspiración con aguja fina o PAAF (Fuster et al., 2001) la cual es fácil de realizar y con gran sensibilidad y especificidad, clasifica a las células por su aspecto citológico en benignas, intermedias o sospechosas y malignas (González et al., 2006)

La sospecha histológica de carcinoma tiroideo ya sea papilar y folicular se apoya de esta PAAF ya sea guiada o no por ecografía ya que es el método más utilizado para esta evaluación, aunque la confirmación diagnóstica se realiza siempre mediante estudios histológicos (Fuster et al., 2001; González et al., 2006; Ladsous & Wémeau, 2009) dado que este uso de la citología por punción por aspiración con aguja fina, cada vez es más frecuente encontrar nódulos tiroideos con algunas características morfológicas de carcinoma papilar cuyo diagnóstico es un problema difícil ya que la distinción aún con estas técnicas resulta complicada (Teijeiro & Sobrinho-Simoes, 2003) Los criterios de malignidad dados por la ecografía son más sensibles ante la presencia de microcalcificaciones como la observada en la **imagen 1**.

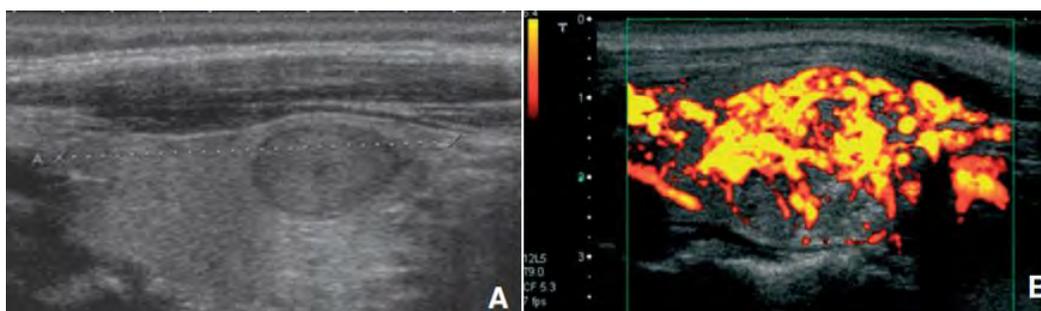


Imagen 1- Ecografía que muestra microcalcificaciones en un nódulo hipervascularizado. Tomado de: Hartl (2015)

Como menciona García et al., (2014) el uso de la BAAF logra clasificar el nódulo analizado como: benigno, maligno o indeterminado. Un diagnóstico citológico clasificado como benigno permite observar y tratar medicamente al paciente, mientras que el clasificarlo como maligno indica la necesidad de una intervención quirúrgica. Este sistema de clasificación es conocido como Bethesda y se esclarece en la **Tabla 6**.

Categoría Diagnostica	Riesgo de malignidad	Protocolo de tratamiento
I- No diagnostica o insatisfactoria	1-4%	Repetir BAAF guiada por US
II- Benigna	0-3%	Seguimiento clínico
III- Atipia de significado incierto	5-15%	Repetir BAAF
IV- Neoplasia folicular o sospechosa	15-30%	Lobectomía
V- Sospecha de malignidad	60-75%	Lobectomía o tiroidectomía total
VI- Maligna	97-99%	tiroidectomía total

Tabla 6- Sistema Bethesda para clasificación de citología tiroidea. Tomado de (García et al., 2014)

También existen clasificaciones como la mencionada por García et al (2014) en la que distingue por invasividad el cáncer papilar de tiroides, en ella se toma en cuenta profundidad de la invasión y se distinguen así en 5 etapas, como se muestra en la **Tabla 7**.

Etapa	Descripción
0	Tumor confinado a la glándula tiroides
1	Tumor que se extiende a través de la capsula de la glándula y contacta al pericondrio traqueal
2	Tumor que destruye el cartílago traqueal o invade entre los anillos traqueales
3	Tumor que se extiende a través del cartílago o entre los anillos hasta la lámina propia sin invadir o elevar la mucosa traqueal
4	Tumor que penetra el grosor total de la pared traqueal como ulcera o nódulo.

Tabla 7- Clasificación de la invasión traqueal por el cáncer papilar de tiroides. Tomado de García et al., (2014)

García et al., (2014) explicita y menciona que uno de los sistemas de clasificación más nuevos es el llamado AMES, que toma en cuenta la edad, metástasis, extensión tiroidea y tamaño, por lo que el carcinoma tanto papilar como folicular presentan clasificaciones según el riesgo que esto conlleva para el sujeto. Incluso se ha encontrado en personas con cáncer tiroideo diferencial que cuando el tumor primario es mayor a 2cm existe un alto riesgo de recurrencia, aunque esta recurrencia no se encontró correlacionada con la formación histológica del carcinoma ni con los niveles de TSH (Flores-Ortega et al., 2010) más el compromiso ganglionar sí es un factor relacionado con riesgo de mortalidad, persistencia y recurrencia (Mac Dermott et al., 2017)

Por lo que el carcinoma papilar se clasifica en tres, siendo estos: Riesgo bajo en el cual estos individuos tienen un excelente pronóstico de supervivencia y bajo riesgo de recaída. En el caso de las personas con carcinoma papilar de riesgo intermedio, estos presentan riesgo de recaída tanto local como regional, pero tienen un excelente pronóstico de sobrevida. Por ultimo las personas con riesgo alto presentan un pronóstico de supervivencia menos favorable (García et al., 2014)

Por su parte el carcinoma folicular se divide en bajo y alto riesgo, por lo que en el de bajo riesgo el pronóstico de sobrevida es muy bueno y solo se requiere lobectomía; mientras que en la clasificada como alto riesgo es necesaria la resección de todo el tejido tiroideo normal o neoplasico mediante tiroidectomía total ya que entre sus funciones se encuentra: disminución de la recurrencia local, posibilita el tratamiento con yodo para el manejo de la enfermedad microscópica y permite realizar un seguimiento de tiroglobulina, la cual es una proteína producida exclusivamente por células tiroideas benignas y malignas, la cual en pacientes tratados con una tiroidectomía total y radioyodo debe ser indetectable. (González & Mosso, 2006) además de esta tiroidectomía es necesaria la administración de yodo radiactivo postoperatorio (García et al., 2014) por lo que tras la tiroidectomía total inmediatamente después todos los pacientes requerirán de tratamiento sustitutivo con levotiroxina (Pineda et al., 2016) remplazando así la función tiroidea y también suprimiendo la secreción de TSH a nivel hipofisiario (González & Mosso, 2006)

Tratamiento del Cáncer de Tiroides

En México el abordaje quirúrgico de pacientes con CTD, en un estudio retrospectivo hasta el año 2010 en el Hospital 20 de Noviembre era de la siguiente forma: al 58.2% se les realizó tiroidectomía total, al 24% hemitiroidectomía, al 17.5% tiroidectomía total más disección radical de cuello y al 0.4% una disección ganglionar. De estos 263 pacientes operados por primera vez, se les tuvo que realizar una segunda cirugía a 63 de ellos; a 44 de ellos se les completó la tiroidectomía total, a 11 más el tipo de operación fue una tiroidectomía total más disección radical de cuello, a otros 6 pacientes se les realizó una disección radical de cuello y a 1 de ellos una disección ganglionar más tiroidectomía. De estos 63 pacientes operados por segunda vez, únicamente 2 de ellos requirieron una tercera cirugía (Flores-Ortega et al., 2010)

El tratamiento de elección en casi todos los casos es la realización de una la tiroidectomía total o casi total, pues esto disminuye el riesgo de recurrencias y mejora la supervivencia a largo plazo (Flores-Ortega et al., 2010) esta tiroidectomía debe ser siempre lo más extensa posible para la extirpación total o casi total del tumor; la tiroidectomía extensa produce elevación de la hormona estimulante de tiroides (TSH) la cual estimula la captación de yoduro por parte del tejido tiroideo o de los tumores residuales tras la operación, esta captación de yoduro facilita así el tratamiento con yodo-131 al que son sometidos los pacientes posteriormente (Fuster et al., 2001) Utilizar el litio como alternativa al yodo es complicado dado que el litio definitivamente afecta la función tiroidea, como mencionan Bocchetta & Loviselli (2006) esto se ha mostrado en estudios que se enfocan en cultivos celulares, animales de experimentación, voluntarios y pacientes.

El tratamiento de elección del hipotiroidismo es levotiroxina (T4) esto de acuerdo a la edad, peso del paciente (De Santiago Corchado, 2004) ya que alrededor de entre un 60-80% de la dosis de T4 administrada es absorbida y su vida media es de 7 días, por lo que la administración una vez al día permite mantener una concentración sérica constante de T4 y T3 una vez que se ha alcanzado la estabilidad, situación conocida como eutiroidismo, la cual se alcanza de los 3 a 6 meses de iniciado el tratamiento (Barea et al., 2012; Bros et al., 2011; De Santiago Corchado, 2004; Ladsous & Wémeau, 2009) esto claramente es después de la ablación de los remanentes tiroideos con yodo 131 se deberá iniciar la supresión de los niveles de tirotrófina (TSH) con una dosis de levotiroxina (LT4) adecuada, con la meta de inhibir el crecimiento de las células del CT (González et al., 2006) ya que así se mantienen bajos los niveles de T3 y T4 en estos pacientes eutiroides (Sesnilo et al., 2011)

Aunado a ello se utiliza esta levotiroxina por su eficacia en resolver los signos y síntomas de hipotiroidismo, su consumo presenta escasos efectos secundarios, una fácil administración, la ya mencionada buena absorción intestinal y bajo coste, por lo que los objetivos de este tratamiento son la resolución de los signos y síntomas y la normalización de los niveles de TSH (Pineda et al., 2016) este tratamiento con LT4 conlleva cambios significativos en el metabolismo lipídico, aspectos cognitivos, percepción de la salud esto con medidas antes y después de seis meses (Baldini et al., 2009)

Tratamiento con Yodo Radioactivo

“La primera mención de los efectos beneficiosos del yodo corresponde al año 3600 AC, donde en China se reporta disminución del tamaño del bocio después de la ingesta de algas y esponjas marinas, más el descubrimiento del yodo como elemento traza no ocurre, de forma fortuita ,hasta el siglo XIX” (Ibañez, 2017)

Las células tiroideas no diferencian entre el yodo natural o sus isótopos radioactivos, por eso es que éstos últimos se utilizan para estudiar la funcionalidad de la tiroides o con fines terapéuticos, es decir para destruir tejidos tiroideos hiperfuncionantes o la metástasis de tumores diferenciados de tiroides (Ares et al., 2009) por lo que el yodo radioactivo como terapia ablativa juega un papel muy importante en el CDT ya que entre sus funciones se encuentra: Ablación de remanente (Parga et al., 2001), es decir para detectar con mayor facilidad las recurrencias; otra de sus funciones es como adyuvante para disminuir el riesgo de recurrencia y mortalidad, a su vez para destruir la enfermedad en estado de metástasis no probada pero sí sospechada, por último la función terapéutica que esto cumple, es decir para tratar la enfermedad persistente e inclusive permite la realización de un rastreo sistémico lo que hace posible visualizar la diseminación tumoral hacia otros sitios y su tercera función es que se utiliza para dar seguimiento a los pacientes de riesgo moderado y alto, esto tras la administración de dosis bajas (Flores-Ortega et al., 2010; González & Mosso, 2006)

El yodo 131 no es el único utilizado, ya que se ha propuesto el uso de yodo 123, sin embargo, el costo del mismo es más caro y la exactitud del procedimiento en comparación con el yodo 131, es menor (Fuster et al., 2001)

El tratamiento con yodo 131 se basa en la capacidad de la glándula tiroidea que tiene de organificar yoduro que persiste solo en las células de cánceres diferenciados como el papilar y folicular; la organificación es el proceso en el cual el yoduro se oxida e incorpora en residuos de tirosina de la tiroglobulina (Fuster et al., 2001) incluso algunos tejidos extratiroideos tienen la capacidad de captar yodo los cuales han llamado la atención clínica dado que la administración de yodo radioactivo es una de las terapias más utilizadas para tratar tumores tiroideos (Anguiano, 2010)

La finalidad del tratamiento con yodo 131 es la destrucción del tejido tiroideo ya sea tejido normal o neoplásico, cervical o extracervical, destruir los focos de cáncer remanente, y ubicar si hay metástasis a distancia (Hartl, 2015) esta administración de yodo puede ser con dosis bajas (< 30 mCi) y fraccionadas o con una dosis única y alta (> 100 mCi) en ambos casos la administración puede ser oral o por vía intravenosa, aunque el único inconveniente de la administración en dosis altas y únicas es que es necesario el ingreso hospitalario. Este ingreso hospitalario está motivado por la necesidad de cumplir las normas de radioprotección ya que el paciente deberá estar aislado en una habitación preparada que tenga paredes plomadas o de hormigón baritado y deberá recogerse su orina porque es la principal vía de eliminación del yodo (Fuster et al., 2001) cuando un individuo presenta reservas adecuadas de yodo sólo se absorbe el 10% del yodo que se ingiere y tiene una vida media de 10 horas, el otro 90% se elimina por orina (García-García, 2016)

El procedimiento que se realiza tras la tiroidectomía consiste en que el paciente se mantenga sin hormona tiroidea sustitutiva durante un periodo de entre 4-6 semanas para asegurarse que existan concentraciones elevadas de TSH superiores a 30 μ U/ml, por lo que en estas condiciones se puede conocer si existen restos tiroideos, tumor cervical residual, adenopatías o metástasis extracervicales. A esto se le conoce como Rastreo Corporal Total (RTC) en el cual al paciente se le brinda generalmente de forma oral una pastilla o bebida con yodo 131, para poder determinar con técnicas de neuroimagen si existen los residuos o afecciones antes mencionadas (Fuster et al., 2001) es decir evaluar la efectividad de la ablación con radioyodo y descartar la presencia de enfermedad residual en el cuello o metástasis a distancia (González et al., 2006)

Por lo que se puede seguir una dieta pobre en yodo o utilizar diuréticos para eliminar el yoduro, esto con la finalidad de estimular la producción de TSH e incluso de litio, el cual tiene un efecto inhibitor en la secreción de las hormonas tiroideas, produciendo un mayor tiempo de permanencia del yodo 131 en el tumor (Fuster et al., 2001) Aunque el litio se asocia a tirotoxicosis, es decir a un aumento excesivo de hormonas tiroideas que circundan por el plasma sanguíneo, esa es una de las razones por las cuales debe tenerse precaución en su uso. Además de las limitaciones generales del tratamiento de TSH supresiva, se encuentran

factores como edad avanzada, problemas cardiovasculares, osteoporosis aunado a la necesaria aceptación de consumo poli-farmacológico de forma crónica (Bocchetta & Loviselli, 2006)

Ahora bien, las complicaciones que el tratamiento con yodo podría generar, son: complicaciones precoces, las cuales son las más habituales tras esta administración de yodo en una dosis alta y única presentando tiroiditis con dolor, hipersensibilidad e inflamación en la cara interior del cuello, incluso presentan gastritis y sialoadenitis en las primeras 72 horas post tratamiento (Fuster et al., 2001) aunque una vez que se ha conseguido la normofunción tiroidea con la dosis sustitutiva de T4 adecuada, bastará una valoración anual de TSH a no ser que existan cambios en el estado del paciente (Barea et al., 2012; Devdhar et al., 2007) ya que años después, en pocos casos se ha reportado que se producen anticuerpos anti-receptor de TSH (TRAb) marcadamente elevados, lo cual es indicador de enfermedad de Graves, también se pueden reportar niveles de Tg incrementados y metástasis pulmonares (Pitoia & Nipomniszcz, n.d.) se muestra en la **imagen 2** un SPECT-TC, es decir una técnica de imagen combinada donde se aprecian uniones de yodo ¹³¹ en un tumor residual de tiroides.

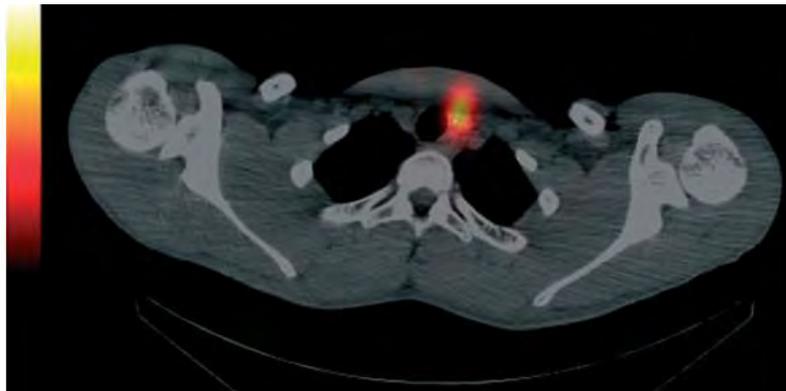


Imagen 2- Se muestran las regiones de unión de yodo correspondientes a la tiroides en un tumor focal residual. Tomado de: Hartl (2015)

Capítulo 2- Lóbulos Frontales y Funciones Ejecutivas Neuroanatomía

Los lóbulos frontales son el área de mayor importancia anatómica y funcional del cerebro (Portellano & Alba, 2014) a su vez son el área más evolucionada del sistema nervioso central tanto ontogenética como filogenéticamente, ya que ocupa aproximadamente el 30% de la corteza cerebral y es la última región en completar su desarrollo (Fuster, 2002; Bausela Herreras, 2014; Labos, Slachevsky, Fuentes, & Manes, 2008; Portellano & Alba, 2014) éste lóbulo modera la conducta y distingue al hombre de otros animales (Cummings & Miller, 2007) siendo así el producto de un largo proceso evolutivo (Coolidge, 2000).

Como menciona Flores (2006) y Flores & Ostrosky-Solís (2008) la neuroanatomía del lóbulo frontal resulta compleja y extensa, son las estructuras cerebrales de más reciente desarrollo y evolución en el cerebro humano dado que filogenéticamente fue necesario para un mejor control motor y coordinación más compleja de los procesos cognitivos y conductuales (Montañés & de Brigard, 2001; Fuster, 2002; Flores & Ostrosky-Solís, 2008) incluso estos lóbulos son el área que más común y fuertemente se ha relacionado con la conducta emotiva y social en el ser humano (Stuss & Levine, 2002) por lo que este lóbulo es funcionalmente heterogéneo de manera que los problemas del lóbulo frontal se puede resumir en descripciones de conducta, problemas cognitivos y déficits motores (Alexander & Stuss, 2000).

Una manera general de separar las diferentes porciones del lóbulo frontal está basado en la distinción neuroanatómica (Stuss & Levine, 2002) que se muestran en la **figura 3** y **figura 4**; cabe mencionar que este lóbulo se encuentra situado en la parte más anterior de la corteza cerebral y ocupa toda la parte de la cara superolateral situada por delante del surco central y por encima del surco lateral, delante de la cisura de Rolando y por arriba de la cisura de Silvio (Fuster, 2002; Goldberg & Sanz, 2002; Miller & Cummings, 2007) desde el punto de vista neuropsicológico se pueden determinar tres grandes áreas de los lóbulos frontales:

El **giro central** (circunvolución frontal ascendente), que limita la cisura de Rolando y constituye el área motora (área 4 de Brodmann).

La **corteza motora y premotora** o área de asociación motora, situada por delante del precedente y que comprende las áreas 6, 8, 44 y 45.

El **córtex prefrontal**, por delante del precedente, que a su vez se divide en tres regiones:

Corteza Orbital (áreas 11, 12, 25, 32, 47).

Corteza Medial constituida por el giro cingulado, incluido en el sistema límbico y constituido por las áreas 24 y 32, al igual que por la parte interna de las áreas 6, 8, 9, 10.

Corteza Dorsolateral Prefrontal (áreas 9, 10, 46) (Barradas Correa, 2013; Flores, 2006a; Flores & Ostrosky-Solís, 2008; Fuster, 2002; Orozco-Calderón & Ostrosky Shejet, 2012).

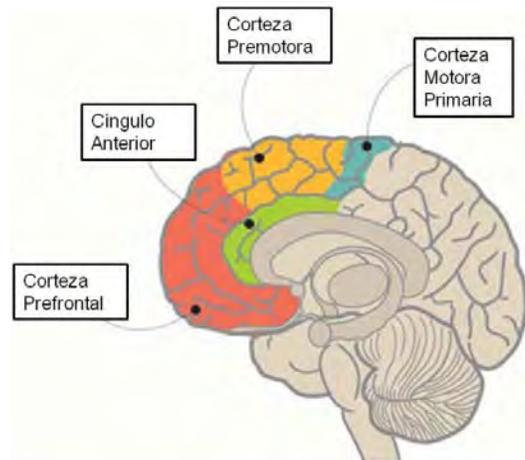


Figura 3- División de los lóbulos Frontales. Tomado de: González, 2012

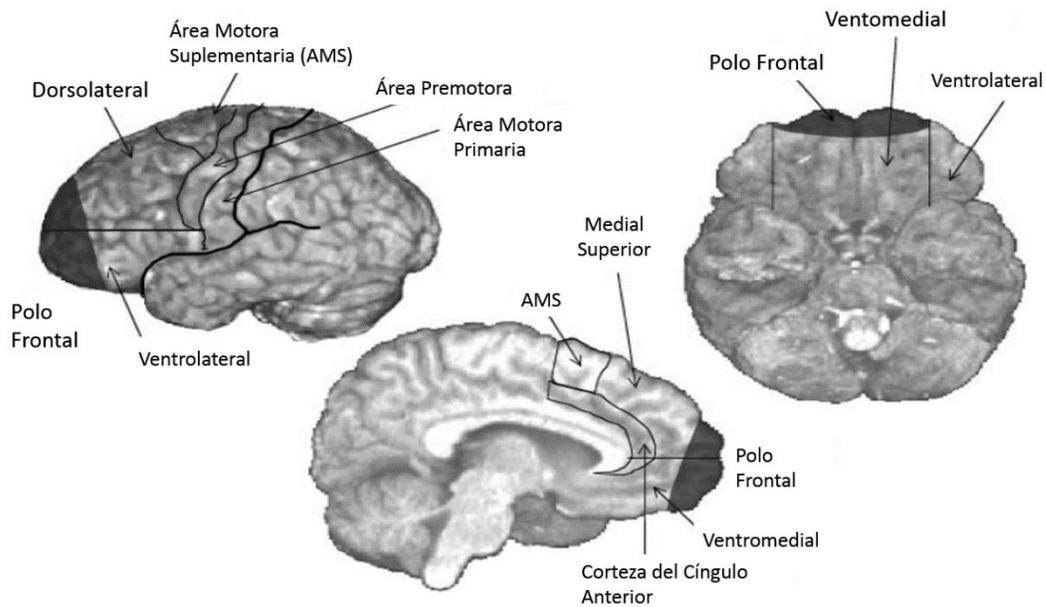


Figura 4- La mayor subdivisión funcional de los lóbulos frontales en el humano. Tomado de: Stuss & Levine (2002)

Cada una de estas divisiones presenta una organización particular y propiedades funcionales específicas, ejemplo de ello es la corteza prefrontal la cual es la porción más extensa en el lóbulo frontal y a su vez ontogénicamente es la estructura que más tarda en desarrollarse y madurar (Flores, 2006a; Fuster, 2002; Stuss & Levine, 2002; Verdejo-García & Bechara, 2010).

De manera que esta corteza prefrontal es el área cerebral que más participa en los aspectos tanto cognitivos como conductuales del ser humano (Miller & Cummings, 2007) es decir que se relaciona con aspectos emocionales, de conducta social hasta procesos más complejos como pensamiento abstracto y metacognición (Stuss & Levine, 2002) de manera que la ubicación de estos lóbulos frontales actúa como un mecanismo que supervisa al resto de la actividad cerebral, la primera evidencia neuropsicológica que apoya esta idea surgió después de la publicación del diagrama de Blumenbach (Parkin, 1999).

Debido a la capacidad reguladora, de planeación, anticipación, selección de objetivos, vigilancia y supervisión de los procesos psicológicos estudiadas en las investigaciones clínicas, se considera que el lóbulo frontal es el centro ejecutivo del cerebro (Parkin, 1999; Corsi-Cabrera, 2001; Fuster, 2002; Goldberg & Sanz, 2002; Barradas Correa, 2013).

Incluso los pacientes con afección frontal tienen problemas para generar estrategias de recuperación de información, no recuerdan la veracidad de algún recuerdo, lo que es relevante con características de confabulación y con falsos recuerdos (Parkin, 1999) también se ven involucradas funciones elementales como lenguaje y habilidades de discurso, movimientos oculares, conducta motivada, competencia social y habilidades ejecutivas (Cummings & Miller, 2007).

Las investigaciones pioneras respecto a lesiones cerebrales específicas determinaban qué regiones cerebrales eran necesarias para la realización de cada tarea. Así como las investigaciones con neuroimagen, informan sobre cuales se encuentran involucradas (Pandya & Yeterian, 1998; Stuss & Levine, 2002; Bausela Herreras, 2014); este tipo de observaciones clínicas eran generalmente a pacientes con lesiones cerebrales que eran sometidos a procedimientos quirúrgicos como lobotomías, leucotomías, topectomías o cinguloctomías (Montañés & de Brigard, 2001).

A pesar de algunas teorías sobre las funciones frontales, fue necesario esperar a los trabajos de Luria para establecer un mejor análisis semiológico de los trastornos en relación con las lesiones de los lóbulos frontales; por lo que este enfoque produjo una concepción tripartita del cerebro, dividiéndolo en una zona basal, una zona posterior y una zona anterior. Esta división establecía las funciones como el tono cortical, recepción de información y por último

la regulación secuencial y planificación motora o mental, respectivamente (Barradas Correa, 2013) por ejemplo en 1866 John Harlow sugirió que Phineas Gage (aquel trabajador ferroviario en nueva Inglaterra cuya corteza frontal fue atravesada por una barra de hierro) había sufrido afecciones en el lóbulo frontal por el cambio de comportamiento presentado, por lo que hipotetizo que esta región frontal era la encargada de planificar y mantener un comportamiento socialmente aceptable (Parkin, 1999) cabe destacar que este es el caso más famoso sobre alteraciones frontales (Montañés & de Brigard, 2001).

Incluso en una revisión hecha por Badre (2008) se hipotetiza una organización rostro caudal de los lóbulos frontales organizado de forma jerárquica, mientras que la parte posterior del lóbulo frontal se encarga de estimación temporal, concreción de la acción y la parte anterior se encarga de las representaciones más abstractas, enseguida se esclarecen las funciones de cada sub-área de esta corteza frontal.

Corteza Motora y PreMotora

La corteza motora participa en el movimiento específico de los músculos estriados de las diferentes partes del cuerpo, mientras que la corteza premotora se relaciona con planeación, organización y ejecución secuencial de movimientos y acciones complejas, mientras que la corteza motora suplementaria en su porción anterior se relaciona con la selección de los movimientos (Cummings & Miller, 2007; Flores & Ostrosky-Solís, 2008) por su parte la porción posterior de ésta área se relaciona con la ejecución de los movimientos (Flores & Ostrosky-Solís, 2008) de manera que entonces la corteza motora primaria da origen a la actividad motora voluntaria y se representa el homúnculo motor, mientras que en área premotora es la encargada de programar la secuencia de movimientos a realizar, ésta se encuentra formada por: corteza externa, corteza interna y campos visuales.

Alexander & Stuss (2000) mencionan que son dos los circuitos motores, uno involucra el área motora suplementaria y la segunda el campo frontal de los ojos. De manera que la corteza externa o también conocida como corteza premotora y la corteza interna o también denominada área motora suplementaria, contribuyen en el aprendizaje y activación y ejecución de los movimientos voluntarios, mientras que los campos visuales de los ojos facilitan el rastreo, localización y dirección voluntaria de la mirada (Portellano & Alba, 2014).

Corteza PreFrontal

La región anterior a la corteza motora y premotora se denomina corteza prefrontal, por sus siglas CPF (Flores & Ostrosky-Solís, 2008) es el área cortical más grande en el ser humano (Diamond, 2001).

Se localiza en la zona anterior del lóbulo frontal y por delante del área premotora (Portellano & Alba, 2014) embriológicamente ésta corteza prefrontal se divide funcionalmente en dos grandes regiones: Orbitomedial y dorsolateral, la primera mencionada se encuentra conectada con el sistema límbico y se relaciona con los estados somáticos y afectivos y toma de decisiones, la segunda mencionada, es decir la porción dorsolateral se encuentra relacionada principalmente con el razonamiento conceptual y espacial, esta es la región más relacionada con el término de funciones ejecutivas (Corsi-Cabrera, 2001; Flores & Solís, 2008; Orozco-Calderón & Ostrosky Shejet, 2012; Portellano & Alba, 2014; Stuss & Levine, 2002) aunado a que es la estructura neocortical más desarrollada (Öngür, Ferry, & Price, 2003).

La corteza prefrontal tiene relación con los circuitos límbicos y que sustentan las conexiones con el hipocampo, la amígdala, el tálamo, el córtex límbico parahipocámpico y cingular, el hipotálamo y el tegmento mesencefálico, por lo que se ha establecido como una interfase entre la cognición y emoción (Barradas Correa, 2013) de manera que son el área de control para los procesos cognitivos y emocionales (Portellano & Alba, 2014).

La CPF se localiza en el polo anterior del lóbulo frontal y es responsable de distintos aspectos como cognición, la conducta y aspectos emocionales (Orozco-Calderón & Ostrosky Shejet, 2012). Las porciones más anteriores de esta CxPFDL, es decir el área 10 de Brodmann se encuentra relacionada con procesos de “mayor” jerarquía cognitiva (Flores & Ostrosky-Solís, 2008) ya que el lóbulo prefrontal tiene una organización funcional única de la especie humana.

Entre estos procesos psicológicos evolutivos de mayor jerarquía se encuentran la cognición social, autoconocimiento o autoevaluación que permiten el constante monitoreo, metacognición, y el ajuste de la actividad dependiente del desempeño realizado, logrando así una conjunción de las experiencias tanto cognitivas como emocionales de los individuos (Fernandez-Duque, Baird, & Posner, 2000; Portellano & Alba, 2014; Stuss & Levine, 2002).

Ésta corteza prefrontal se encuentra especializada como un sistema o red frontal utilizado para solucionar diversos problemas cognitivos, a su vez se ha vinculado con procesos como

la inhibición, el control ejecutivo, la memoria de trabajo aunado a que una de sus funciones ha sido la de integrar eventos a través del tiempo (Aron, Robbins, & Poldrack, 2004) también relacionada con procesos de planeación, fluidez, solución de problemas, flexibilidad mental, generación de hipótesis, estrategias, seriación y secuenciación (Corsi-Cabrera, 2001; Stuss & Levine, 2002) realización de actividades intencionales complejas, operaciones formales, conducta social, toma de decisiones, juicio tanto ético como moral (Portellano & Alba, 2014) organización de la conducta, lingüística y acciones cognitivas (Fuster, 2002) por los que estas funciones de la corteza frontal son aquellas que distinguen en gran parte a los humanos del resto de los animales, por lo que este sistema ejecutivo que interactúa con distintos subsistemas controla las acciones rutinarias (Parkin, 1999).

Como anteriormente se mencionó, la corteza prefrontal se divide en tres (como es observable en la **Figura 5**): Corteza OrbitoFrontal (COF), Corteza Prefrontal FrontoMedial o VentroMedial (CPFVM) y Corteza Prefrontal DorsoLateral (CPF DL), las cuales se describirán a continuación.

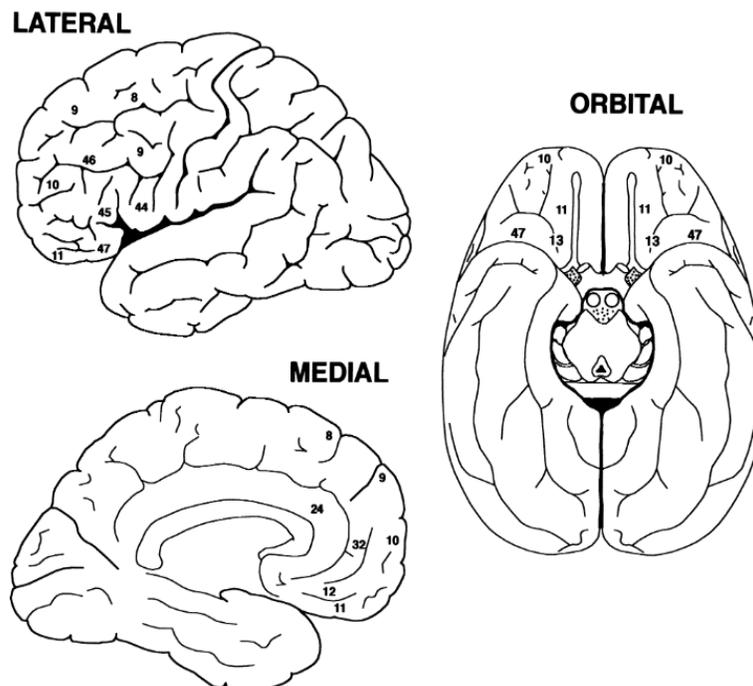


Figura 5- Áreas de la corteza prefrontal numerada de acuerdo al mapa citoarquitectónico de Brodmann. Tomado de: Fuster (2002)

Corteza OrbitoFrontal

Se encuentra en la base de los lóbulos frontales, por encima de las orbitas oculares, se encuentra relacionado con el sistema límbico y con el sistema olfatorio. Lesiones en esta área se asocian con falta de regulación afectiva, impulsividad, desinhibición, conducta social inapropiada, cambios de personalidad e irritabilidad (Alexander & Stuss, 2000; Flores, 2006a; Flores & Ostrosky-Solís, 2008; Flores, Ostrosky-Solís, & Lozano-Gutiérrez, 2008; Fuster, 2002; Portellano & Alba, 2014)

Aunque también se ha relacionado con procesos de empatía, sentido ético, conductas de adaptación social y planificación conductual evaluando la coherencia entre castigos y recompensas (Portellano & Alba, 2014) control de impulsos e interferencia (Fuster, 2002) particularmente el hemisferio derecho media las reglas sociales por convención (Miller & Cummings, 2007)

Se encuentra involucrada en la detección de cambios en las condiciones ambientales, ya sean positivas o negativas, es decir relacionadas con el riesgo-beneficio respecto al sujeto y a la situación (Bechara, Damasio, & Damasio, 2000; Flores & Ostrosky-Solís, 2008)

También se relaciona con el sistema límbico por lo que como menciona Damasio su principal función es procesar y regular emociones, así como regular y controlar la conducta tanto afectiva como social ya que actúa como un área de convergencia entre áreas límbicas y dorsolaterales (A. R. Damasio, 1998a; Pandya & Yeterian, 1998; Portellano & Alba, 2014) por lo que la noción fundamental de esto es la hipótesis del marcador somático, el cual es un conjunto de señales bio-reguladas que conforman las emociones y sentimientos (Bechara et al., 2000; Bechara, 2004; Bechara & Damasio, 2005)

Corteza FrontoMedial

La corteza frontomedial (CPFM) se localiza en la región medial de los lóbulos frontales, en la mitad anterior del cíngulo, por encima del cuerpo calloso por lo que suele llamarse área cingulada anterior (Portellano & Alba, 2014), en esta se incluyen regiones de la corteza premotora, prefrontal en su sección medial y del sistema límbico (Fuster, 2002).

Se ha relacionado con procesos de inhibición, detección y solución de conflictos y atencionalmente con la regulación y el esfuerzo, a su vez participa en la regulación de los estados motivacionales y de la agresión (Badgaiyan & Posner, 1997; Fuster, 2002) también se ha relacionado con procesos iniciales de aprendizaje, atención dividida, detección de

errores, y automonitoreo de respuestas para lograr un objetivo (Portellano & Alba, 2014) apatía y decremento en el inicio de la acción o iniciativa (Alexander & Stuss, 2000) y toma de decisiones (Pandya & Yeterian, 1998).

Su porción inferior (AB 32) encuentra relacionada con el control autonómico, respuestas viscerales, reacciones motoras y cambios en conductancia de la piel ante estímulos afectivos (Öngür et al., 2003).

Corteza Prefrontal Dorsolateral

Es la estructura neocortical más desarrollada (Portellano & Alba, 2014) la cual se encuentra ubicada en la porción más anterior de la corteza prefrontal, es la estructura más compleja que se relaciona con funciones de alto orden, es decir con los procesos cognitivos más complejos (Corsi-Cabrera, 2001; Fuster, 2002; Stuss & Levine, 2002).

El daño en esta región genera afecciones en las funciones ejecutivas; tales como en la planificación, flexibilidad mental, secuenciación, metacognición, memoria de trabajo, razonamiento, formación de conceptos, mantenimiento y focalización atencional, flexibilidad mental y en la abstracción y resolución a problemas tanto complejos como novedosos (Pandya & Yeterian, 1998; Corsi-Cabrera, 2001; Fuster, 2002; Cummings & Miller, 2007; Flores & Ostrosky-Solís, 2008; Flores et al., 2008; Portellano & Alba, 2014) fluidez verbal y no verbal, problemas en el cambio de set o tarea (Alexander & Stuss, 2000).

A su vez los estudios con monos que realizó Ferrier en el siglo pasado, encontró que los monos con lesiones en esta corteza no presentaban interés, permanecían estupefactos, casi inactivos ya que estaban muy “calmados y tranquilos” (Barradas Correa, 2013).

Es bien conocido que la Corteza Prefrontal lateral en su porción izquierda está relacionada con el mantenimiento de metas, mientras que la corteza del cíngulo anterior (ACC) se relaciona con la detección del error o conflicto cuando los estímulos no se relacionan con las metas, mientras que la corteza frontal inferior (IFC) suprime las respuestas irrelevantes, de forma más específica la IFC derecha no solo juega un rol importante en el proceso de inhibición ya que esta región también se relaciona con el aprendizaje de categorías, recuperación o evocación y codificación de memorias (Aron et al., 2004).

Estas tres regiones presentan una conectividad singular, dado que se conectan entre sí y con algunas otras regiones tanto corticales como subcorticales, con lo cual logra coordinar e

integrar el trabajo del resto de las estructuras, es decir que es la zona que se encarga del control y regulación del procesamiento ejecutivo (Fuster, 2002; Goldberg & Sanz, 2002; Portellano & Alba, 2014).

Estudios con neuroimagen en pacientes que tienen lesiones cerebrales han ayudado a establecer y conocer que áreas cerebrales son necesarias para distintos procesos cognitivos, esto teniendo cada vez mejores técnicas con resolución espacio-temporal, aunque estas afecciones son heterogéneas se ha establecido que estos lóbulos participan en aspectos como coordinación y selección de procesos de diversos tipos de conducta y estrategias a implementar (Aron et al., 2004; Flores & Ostrosky-Solís, 2008).

Las funciones ejecutivas se ven comprometidas en pacientes que presentan alguna lesión que afecta a la corteza frontal por lo que esto ha llevado a considerar que este es el principal sustrato neuroanatómico de estas funciones (Stuss & Levine, 2002; Verdejo-García & Bechara, 2010) incluso ideas como las de Lezak (1982) en el siglo pasado proponían como es que las alteraciones de las funciones ejecutivas llevan a problemas de iniciación, control o modificación de la acción, aunado a una conducta espontánea disminuida y vinculado a un incremento de impulsividad y perseveraciones, a su vez Parkin (1999) menciona que presentan distractibilidad y problemas en la flexibilidad mental.

Conexiones- Aferencias y eferencias de la corteza prefrontal

De manera que pensar en las funciones de los lóbulos frontales como el producto organizador de la información de múltiples áreas del sistema nervioso central, conlleva a que estas sean comprendidas como la matriz compleja de relaciones que se dan en el lóbulo frontal para poder delinear su papel en la función mental (Montañés & de Brigard, 2001), comprender las relaciones anatómico funcionales que existen en este lóbulo, es indispensable, por lo que a continuación se describen y son observables en el **esquema 1**.

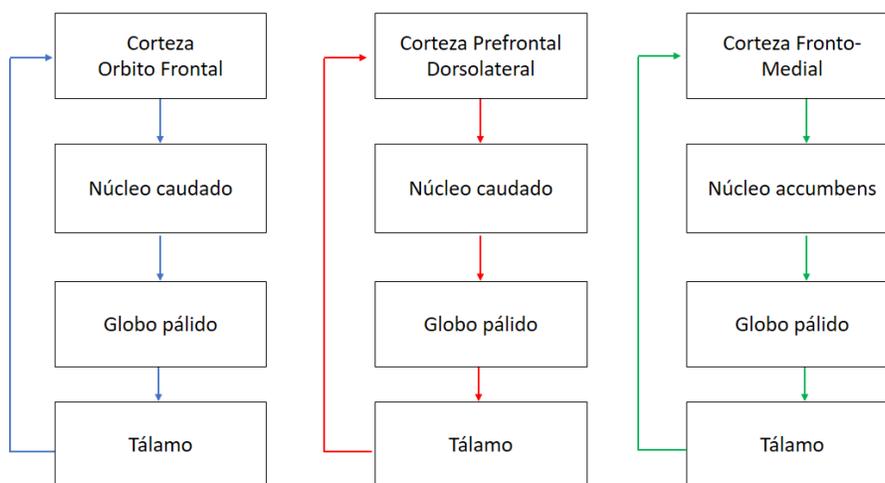
Las tres regiones de la corteza prefrontal tienen conexiones recíprocas entre sí, es decir una con otra, a su vez se encuentran conectadas con el núcleo anterior y el núcleo dorsal del tálamo (Fuster, 2002). Son numerosas las estructuras corticales y extracorticales que se encuentran conectadas con el área prefrontal, como: lóbulo parietal y temporal, sistema límbico, amígdala, tálamo, hipocampo, ínsula y cuerpo estriado (Portellano & Alba, 2014) por lo que es un sitio estratégico para llevar a cabo funciones integrativas (Corsi-Cabrera, 2001) es el área de asociación del lóbulo frontal (Fuster, 2002).

Con el **área dorsolateral** se encuentran amplias conexiones con el lóbulo temporal y parietal, también mantiene conexiones recíprocas con el área premotora y con los ganglios de la base (Portellano & Alba, 2014) recibe proyecciones de las fibras de proyección de las áreas asociativas posteriores del cerebro (Fuster, 2002).

El área orbitaria o **corteza orbitofrontal** recibe aferencias de todas las áreas sensoriales y además de la amígdala, la corteza entorrinal y la circunvolución del cíngulo, más envía proyecciones a la corteza temporal inferior, corteza entorrinal, hipotálamo lateral, amígdala, área tegmental ventral, corteza motora y núcleo caudado (Portellano & Alba, 2014).

Mientras que la **corteza prefrontal medial** tiene conexiones con el hipotálamo y otras estructuras límbicas (Fuster, 2002).

En términos generales la conexión prefrontal-límbica se relaciona con el control de la conducta emocional, mientras que la conexión prefrontal-estriatal se relaciona con la coordinación de la conducta motora (Fuster, 2002).



Esquema 1- Principales estructuras anatómicas de los circuitos cortico-subcorticales. Traducido de Cummings & Miller (2007)

Por su parte León-carrión (2002) menciona las conexiones que mantiene el lóbulo frontal con el resto del cerebro, la conexiones cortico-corticales se enfocan en recibir información del resto de los lóbulos cerebrales para elaborar en conjunto los planes ejecutivos que se van a realizar.

Por su parte las conexiones cortico-subcorticales, pueden ser de tipo fronto-talámicas que se subdividen en tres: los núcleos talámicos contralaterales que conectan con la corteza pre central, el núcleo talámico dorsomedial que conecta con la corteza prefrontal y el núcleo talámico ventral anterior que conecta con la corteza del cíngulo.

En segundo lugar se encuentran las conexiones fronto-limbicas que facilitan el componente emocional y afectivo para regular la cognición.

Por ultimo las conexiones fronto-basales que se vinculan con la preparación y ejecución del movimiento.

Neuroquímica del lóbulo frontal

Antes de continuar es necesario establecer diferencias y distinguir conceptos como lo son: **neurotransmisor** y neuromodulador, de manera que los primeros mencionados tienen efectos rápidos sobre los canales iónicos que modulan la sinapsis, en la corteza prefrontal se encuentran así los clásicos neurotransmisores, el Glutamato (Glu) y el ácido gama-amino butírico (GABA) aunque se menciona que estos también pueden actuar como neuromoduladores (Fuster, 2009).

Mientras que los segundos mencionados, es decir los **neuromoduladores** tienen acciones más lentas que afectan la función del neurotransmisor, es decir que lo modulan, por lo que en esta corteza prefrontal las monoaminas (5HT, DA, NA) y la acetilcolina (Ach) actúan como neuromoduladores sobre las neuronas glutamatérgicas y gabaérgicas (Fuster, 2009) de manera que a continuación se habla específicamente de los neurotransmisores y neuromoduladores implicado en el lóbulo frontal.

Existe relación directa entre la capacidad de detección de riesgo que presentan los seres humanos incluso desde edades muy tempranas, ya que en la adolescencia esta valencia motivacional de la recompensa es muy alta porque a nivel cerebral se presenta mayor actividad del cuerpo estriado y del sistema dopaminérgico (Flores, Castillo-Preciado, & Jiménez-Miramonte, 2014) por lo que entonces es importante destacar esta compleja relación entre educación, habilidades cognitivas y edad (Gómez-Pérez & Ostrosky-Solís, 2006).

La Corteza PreFrontal es muy sensible al ambiente neuroquímico pues recibe aferencias de distintos sistemas de neurotransmisión, como de catecolaminas, como la **Dopamina** (DA) que

llega desde el área tegmental ventral (VTA), la **Noradrenalina** (NA) desde el Locus coeruleus y por parte del sistema colinérgico, la **acetilcolina** que procede del núcleo basal de Meynert y del tallo cerebral, por parte del sistema **serotoninérgico** procede de los núcleos del rafe dorsal y medial (Arnsten & Robbins, 2002; Cools & Robbins, 2004; Labos et al., 2008; Berridge & Arnsten, 2015).

Este último, es decir la serotonina (5HT) se relaciona con la COF y el control de impulsos (New et al., 2004) aunque se ha encontrado que en niveles reducidos produce un estado de hiperirritabilidad que conlleva a actuar con impulsividad y de forma agresiva (Berman, Tracy, & Coccaro, 1997) de manera que este grupo de monoaminas como lo son las catecolaminas antes mencionadas tienen efecto en distintas funciones cognitivas y en el arousal (Arnsten & Robbins, 2002).

Es necesario y destacable mencionar que algunos neurotransmisores muestran asimetría hemisférica (Goldberg & Sanz, 2002) por lo que se ha señalado que en esta CPF existe más **noradrenalina** en la zona derecha mientras que en la zona izquierda existe mayor **dopamina**, esto haciendo que la NA se relaciona con las conductas contexto dependientes y reaccionando más ante la novedad, mientras que la DA en la zona izquierda se vincula con conductas rutinarias y conductas independientes de contexto (Boone, Pontón, Gorsuch, González, & Miller, 1998; Goldberg & Sanz, 2002).

De forma específica se ha encontrado que cada circuito es más susceptible a sistemas selectivos de neurotransmisión (Chambers, Taylor, & Potenza, 2003; Masterman & Cummings, 1997).

La **COF** se relaciona con proyecciones tanto de serotonina como de dopamina por lo que las de la 5TH se relaciona con la regulación de la conducta social, agresividad e inhibición, mientras que las de la DA se relacionan con la motivación, sensibilidad de reforzadores ambientales y la recompensa

La **CPFM** se vincula con sistemas noradrenérgicos los cuales influyen sobre la motivación y activación

Por último la **CPFDL** se relaciona con procesos de memoria de trabajo y flexibilidad mental por inervación dopaminérgica (Goldberg & Sanz, 2002)

Comenzando con los neurotransmisores según la distinción antes hecha, el **glutamato** es el principal neurotransmisor excitatorio de todo el sistema nervioso central, se ha propuesto que uno de sus funciones es conectar bidireccionalmente el hipocampo y la corteza

prefrontal, de manera que también se sugiere su acción en los potenciales a largo plazo en la corteza prefrontal (Fuster, 2009; Jay et al., 2004)

Por su parte el **GABA** es el neurotransmisor más abundante y su función es inhibitoria, este regula las inhibiciones locales y las transmisiones excitatoria de las neuronas en la CPF, incluso participa en la inhibición de respuesta ante estímulos irrelevantes en tareas que se relacionan con la memoria de trabajo (Fuster, 2009)

Ahora bien, para pasar con los neuromoduladores como las monoaminas y catecolaminas es necesario retomar el trabajo de Brozoski, Brown, Rosvold, & Goldman (1977) así como lo refiere Canseco Alba (2009) ya que fueron los primeros en demostrar que las catecolaminas tienen un papel importante en la memoria de trabajo espacial

Por su parte el sistema **dopaminérgico** se ha relacionado con la memoria de trabajo ya que en investigaciones con humanos mediante la administración de antagonistas de dopamina se ha encontrado que la capacidad en memoria de trabajo disminuye (Arnsten & Robbins, 2002; Knable & Weinberger, 1997; Lambe, Krimer, & Goldman-Rakic, 2000) también relacionado con aprendizaje de nuevas conductas y reforzamiento subjetivo (Chambers et al., 2003)

La liberación de DA hacia áreas como el estriado ventral (núcleo acumbens) y el estriado dorsal (núcleo caudado y dorsal) es provocado por señales excitatorias de la corteza y otras áreas cerebrales de estimulación dopaminérgica en la porción ventral del estriado y de la sustancia nigra. El primer sistema mencionado, es decir el del estriado ventral se vincula con los estados motivacionales y recompensa mientras que el segundo, es decir el sistema dorsal se relaciona con la iniciación y ejecución de conductas motrices, vinculado con la memoria de trabajo y mantenimiento de conductas habituales esto como menciona Swartz (Flores, 2006b; Miller & Cummings, 2007) y como antes se había mencionado por la prevalencia de la DA en el hemisferio izquierdo.

De manera más específica se ha descubierto que la familia de receptores D1 participan en la regulación de esta CPF, ya que mediante investigaciones con animales no humanos se ha encontrado que ante la administración de un antagonista para este D1 se producen deficiencias en la memoria de trabajo espacial tanto en monos como en ratas, contrariamente, es decir ante la administración de un agonista de D1 se encuentra una mejora en el rendimiento de esta memoria de trabajo espacial (Arnsten & Robbins, 2002)

Para determinar la correspondencia entre las funciones o efectos que tienen los neurotransmisores y neuromoduladores en cerebro existen métodos como la administración de fármacos que actúan como agonistas o antagonistas ya sea de los neurotransmisores/neuromoduladores o de los receptores existentes, por lo que a partir de ahora y con el resto de las explicaciones, se utilizarán estos términos para un mejor entendimiento.

Ahora bien, como menciona Canseco Alba (2009) la evidencia que existe en humanos es derivada de los pacientes con afecciones en este sistema de DA por lo que existe similitud entre los síntomas de parkinson y las disfunciones frontales, como afecciones en la memoria de trabajo, planeación y flexibilidad mental (Labos et al., 2008; Pandya & Yeterian, 1998) aunado al tiempo de reacción en tareas de planeación (Arnsten & Robbins, 2002) y también relacionado con el sistema de recompensa (Fuster, 2009).

La **noradrenalina** (NA) en la CPF se ha relacionado con el incremento de memoria de trabajo y regulación de la atención (Arnsten & Robbins, 2002) también se ha encontrado que ante la administración de agonistas α -2 existe mejora en este desempeño (Arnsten & Robbins, 2002; Ramos & Arnsten, 2007) y se ha encontrado en investigación básica con ratones en estado hipotiroideo que la T3 se adhiere en a zonas noradrenérgicas, más se desconocen sus vías y función de esta adherencia (Gordon, Kaminski, Rozanov, & Dratman, 1999).

Así la investigación en humanos se ha centrado en agonistas de receptores α -2a y se ha encontrado que ante esta administración mejoran la memoria de trabajo, planeación y tareas de pares asociados, eso es lo que refiere Canseco Alba (2009), a su vez se ha relacionado con atención selectiva y flexibilidad cognitiva (Labos et al., 2008).

Se ha propuesto mediante investigaciones a lo largo de los años que el sistema serotoninérgico puede ser el sistema que más influye en la COF, por ejemplo Arnsten & Robbins (En Stuss & Knight, 2002) mencionan que cuando este neurotransmisor se depleta se afectan pruebas que se relacionan con funciones ejecutivas tales como la prueba de cartas de Iowa más no se afecta la prueba de clasificación de cartas de Wisconsin, por lo que la prueba de Iowa requiere del procesamiento riesgo-beneficio lo cual es dependiente de la COF (Bechara, 2004) por lo que este sistema en la COF se ha relacionado con conducta impulsiva, más filogenéticamente se ha encontrado que la DA es necesaria en esta área para la modulación de los reforzadores (Kheramin et al., 2004) más se sabe de la influencia de la serotonina en el resto de la corteza frontal (Arnsten & Robbins, 2002)

Ante deficiencia de 5HT se ha encontrado que se afectan tareas vinculadas a cambio atencional y de algo que Días (1996 en Arnsten & Robbins, 2002) denomina aprendizaje

invertido, es decir la inhibición de una respuesta aprendida ante una nueva, esto relacionado con la corteza orbito medial

Y por último la **Acetilcolina** (Ach) actúa como neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso periférico y modula las sinapsis tanto de glutamato como de GABA por lo que puede tener efectos tanto excitatorios como inhibitorios, se vincula con la modulación de la atención mediante las proyecciones de las neuronas de la CPFM (Canseco Alba, 2009) también se ha encontrado que la estimulación de algunos receptores nicotínicos mejoran el procesamiento de información visual y atención sostenida (Arnsten & Robbins, 2002)

Funciones ejecutivas.

La evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas se inició con la observación de pacientes con lesiones frontales y alteraciones comportamentales subsecuentes a esas lesiones. El caso de Phineas Gage, fue el primer caso con descripción detallada del compromiso de las funciones ejecutivas con los lóbulos frontales (Hamdan & Pereira, 2009).

Las funciones ejecutivas son funciones cognitivas de alto nivel que se encuentran involucradas en el control y dirección de las funciones de menor nivel, se evalúan clínicamente con baterías o test en base a la sensibilidad de las mismas respecto al daño frontal (Stuss & Levine, 2002) una idea definición similar es la brindada por Alvarez & Emory (2006) mencionando que las funciones ejecutivas generalmente se refieren a funciones cognitivas de alto nivel que se encargan del control y regulación de los procesos de menor nivel que se encuentran dirigidos a metas con una conducta orientada. Las FE son un paraguas de términos que involucran distintas funciones como la planeación, memoria de trabajo, inhibición, flexibilidad mental, iniciación y monitoreo de la acción (Chan, Shum, Touloupoulou, & Chen, 2008).

Las funciones ejecutivas que dependen de la corteza prefrontal son críticas en el área académica y vida en general, este circuito neural de la CPF se ha asociado con FE por investigaciones con daño en estas áreas o disfunciones (Diamond, 2011) ya que se ha demostrado que las distintas áreas que involucran a la CxPF contribuyen a funciones específicas y diferentes (Pandya & Yeterian, 1998) aunque no es el única área cerebral que se relaciona con estas funciones, pero si la más estudiada, un área de recién interés y que se ha vinculado con FE es el cerebelo, pero estos mecanismos cerebelares relacionados con procesamiento cognitivo de alto orden y en general con las funciones ejecutivas se encuentran lejos de ser entendidas (Bellebaum & Daum, 2007).

Éste término hace referencia a aquellos procesos cognitivos que se encuentran relacionados con el control de las conductas y pensamientos conscientes que tienen un objetivo y permiten emitir respuestas adaptativas a situaciones novedosas o complejas (Bausela Herreras, 2014) entre los procesos que conforman estas FE se encuentran la memoria de trabajo, atención, concentración, planeación, flexibilidad mental, autocontrol y abstracción (Gómez-Pérez & Ostrosky-Solís, 2006; Ostrosky-Solís et al., 2007) anticipación, selección de metas, planeación, iniciación de la actividad, autorregulación, procesos atencionales y uso de retroalimentación (Anderson, 2002) estas funciones se encuentran comprometidas con las capacidades mentales necesarias para formular metas, planear como realizar las acciones y llevar a cabo ese plan de forma efectiva (Lezak, 1982) por lo que se relacionan con la capacidad del individuo para expresarse y actuar, a su vez el sustrato de las mismas son los lóbulos frontales (Flores, Solís, & Gutiérrez, 2008 & Flores, Ostrosky & Lozano, 2011).

Antes de avanzar en el texto, es necesario establecer diferencias entre las funciones ejecutivas y funciones cognitivas, siguiendo la idea de Lezak, (1982) una distinción entre estas es el tipo de preguntas que podrían responderse con ellas, por ejemplo las funciones cognitivas involucran cómo y qué conocimiento tiene una persona, las habilidades y la reserva cognitiva con la que cuentan, por otra parte las funciones ejecutivas responden a la pregunta de cómo es que una persona hace algo y si lo hace correctamente, cómo es su desempeño, cómo se autocorriga de forma efectiva y cómo es que responde a las demandas ante las tareas planteadas, es decir que se relacionan mucho más a la vida cotidiana y cómo es que esta se afronta.

“El sistema ejecutivo regula la cognición y comportamiento, analizando la información previamente para decidir cómo, sobre qué y cuándo utilizarla, para así conseguir la meta requerida o prefijada” (León-carrión, 2002)

Las funciones ejecutivas se han definido como procesos que asocian ideas, movimientos y acciones orientados a resolución de problemas (Javier Tirapu-Ustárrroz, Cordero-Andrés, Luna-Lario, & Hernández-Goñi, 2017) más fue Lezak la primera persona en utilizar el término de Funciones Ejecutivas en 1982, describiéndolas como capacidades mentales necesarias para llevar a cabo una conducta de manera eficaz, correcta y creativa las cuales se componen de cuatro elementos:

1- Formulación de metas, siendo ésta definida como la capacidad de generar y seleccionar estados deseables a futuro

2- Planeación es la selección de acciones, elementos y secuencias necesarias para alcanzar un objetivo

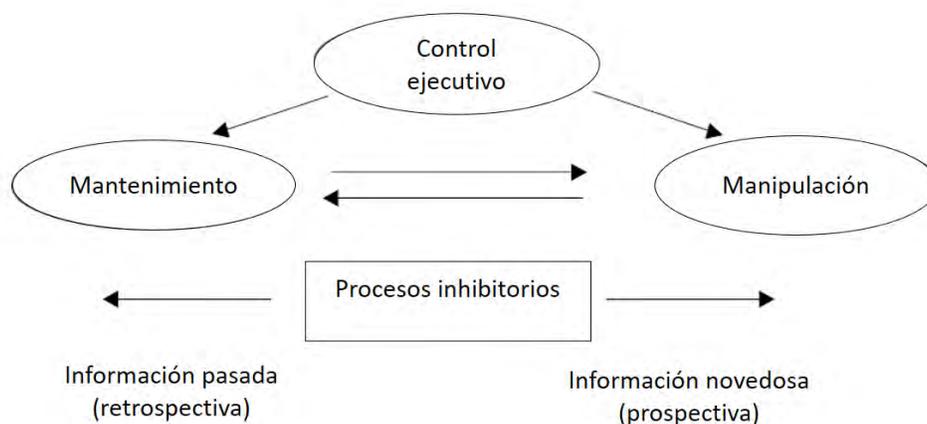
3- Desarrollo es la habilidad para iniciar, detener, mantener y realizar el cambio entre acciones a realizar

4- Ejecución es la capacidad para monitorizar y corregir actividades (Lezak, 1982)

Propuestas explicativas de Funciones Ejecutivas.

Las Funciones Ejecutivas son un conjunto de habilidades que están implicadas en la generación, supervisión, regulación, ejecución y ajuste de conductas adecuadas para alcanzar objetivos complejos, con el propósito de alcanzar estos objetivos planteados, los mecanismos ejecutivos se coordinan tanto para recuperar información almacenada en el pasado, así como para estimar y anticipar los posibles resultados de distintas opciones de respuestas en el futuro, activando así distintas áreas cerebrales ante tareas específicas, es decir que presentan activación compartida, por lo que entonces son entendidas como un conjunto de procesos múltiples con distintos componentes independientes pero bien relacionados entre sí (Javier Tirapu-Ustárroz et al., 2017; Verdejo-García & Bechara, 2010) una explicación sintética de esto se encuentra en el **esquema 2**, que se encuentra posteriormente.

Por lo que Bausela Herreras (2014) menciona que estas funciones ejecutivas si bien existen dificultades en denominar y tener un acuerdo en cuales son funciones ejecutivas y cuales no, se puede categorizar en cuatro grandes dominios independientes pero con interacciones y relaciones bidireccionales, siendo estos: El procesamiento de información, control atención, flexibilidad cognitiva y establecimiento de objetos, se conjuntan en el **esquema 3** estas ideas.



Esquema 2- Modelo traducido de funciones ejecutivas propuesto por Hamdan & Pereira (2009)

De manera similar, y más recientemente desde la perspectiva neuropsicológica canadiense de (Diamond, 2011) menciona que existen tres pilares que constituyen a las FE, provocando que estas tengan una mayor complejidad, siendo estas: Control inhibitorio, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva; a su vez estos pilares tienen componentes que integran per se a las funciones ejecutivas, siendo estos la formulación de metas, planificación, implementación de planes y ejecución efectiva de los mismos (León-carrión, 2002).

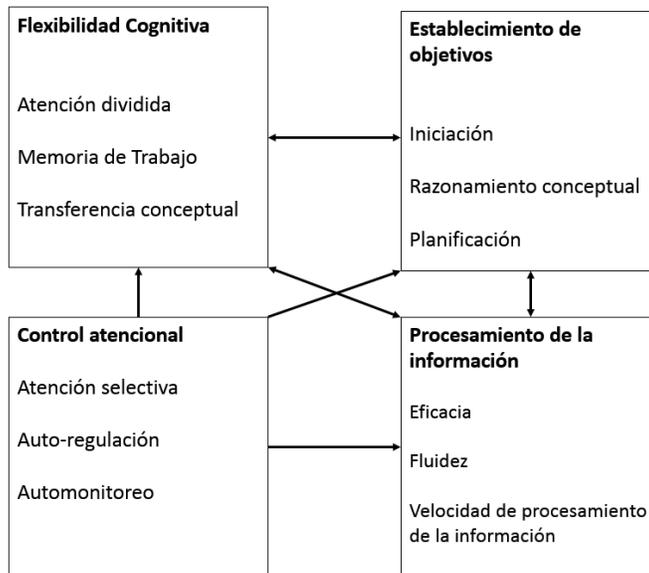
Ahora bien, retomando los pilares antes mencionados, el control atencional se refiere a aquella capacidad para atender un estímulo específico de forma selectiva (Bausela Herreras, 2014) de manera similar Diamond (2013) menciona que inhibición o control inhibitorio es definido como el control que existe sobre la atención, conducta, pensamientos y emociones, ya sea ante predisposiciones internas o estímulos externos.

Como es observable en el esquema 3 se incluye la auto-regulación y autocontrol dentro del control atencional, por lo que éste es definido como un aspecto del control inhibitorio que involucra el moderar las acciones a realizar y no actuar, por ende, de forma impulsiva o premeditada (Diamond, 2013) por ende este control ejecutivo es necesario para inhibir conductas que son inapropiadas (Bellebaum & Daum, 2007).

La flexibilidad cognitiva incluye la capacidad para cambiar de actividades, detectar y aprender de los errores, elaborar estrategias alternativas a las cosas, realizar multitareas y procesos de memoria de trabajo, es decir, que esta flexibilidad sirve para ajustarse ante algo nuevo, demandas, reglas o prioridades, así como cambiar de objetivo en alguna tarea (Bausela Herreras, 2014; Diamond, 2013b).

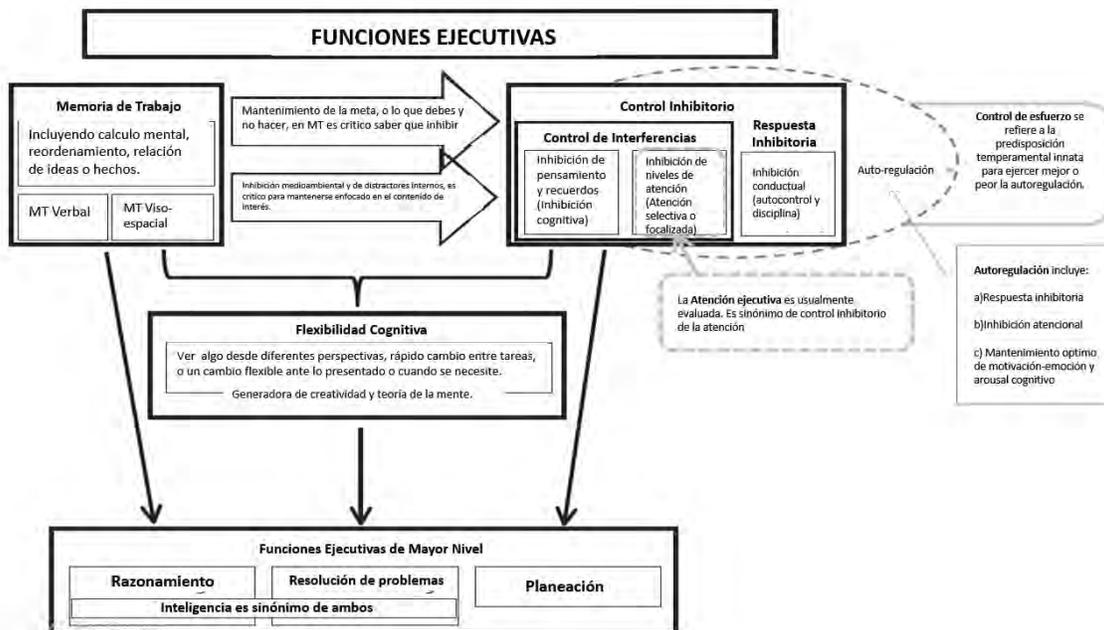
El establecimiento de objetivos se relaciona con la iniciativa ante la acción, el razonamiento conceptual, organización y la planificación es decir la capacidad para anticipar eventos futuros, formulación de un objetivo y el desarrollo de pasos para lograrlo.

Por último el procesamiento de la información se enfoca en la velocidad, eficiencia y fluidez para realizar y resolver o completar tareas nuevas (Bausela Herreras, 2014) todo esto teniendo en cuenta que la memoria de trabajo es un componente eje de estas funciones ejecutivas, este tipo de memoria se refiere a mantener/retener la información y trabajar mentalmente con ella (Diamond, 2013a).



Esquema 3- Sistema de control ejecutivo, basado en: Anderson (2002) y Anderson & Reidy (2012) tomado de Bausela Herrera (2014)

El **esquema 4** propuesto por Diamond (2013) expone un diagrama para comprender más claramente las Funciones Ejecutivas.



Esquema 4- Recuperado de Diamond (2013)

De esta manera las funciones ejecutivas pueden ser de naturaleza cognitiva o socioemocional, y se requiere tener en cuenta las consecuencias inmediatas, así como los resultados a mediano y largo plazo (Verdejo-García & Bechara, 2010) por lo que entonces estas funciones ejecutivas se conforman de diferentes procesos, mostrados en la **tabla 8** los cuales se encuentran interrelacionados entre si y pueden ser conceptualizados como un sistema integrador supervisor de un sistema de control (Alexander & Stuss, 2000) a su vez estas funciones ejecutivas son dependientes de funciones cognitivas, por lo que no se pueden considerar de forma aislada (Bausela Herreras, 2014) por lo que se integra en la tabla 9 las divisiones anatomofuncionales de la Corteza Prefrontal.

Entonces como síntesis de lo que mencionan Verdejo-García & Bechara (2010) respecto a que las funciones ejecutivas podemos decir que constituyen mecanismos de integración intermodal e intertemporal los cuales permiten integrar cognición y emoción desde el pasado hacia el futuro con el objetivo de encontrar la mejor solución a situaciones novedosas y complejas, aunque cabe destacar que mediante la evaluación neuropsicológica de un componente específico de las funciones ejecutivas siempre implica que se evalúen otros factores de forma indirecta (Portellano & Alba, 2014) a su vez es necesario mencionar que en su mayoría las funciones ejecutivas terminan su desarrollo a inicios-mediados de la adolescencia (Flores et al., 2014) y pueden ser evaluado de forma tanto cuantitativa como cualitativa (León-carrión, 2002; Alvarez & Emory, 2006) ya que estas FE tienen un proceso de maduración multideterminado (Hamdan & Pereira, 2009).

Divisiones anatomo-funcionales del área prefrontal.		
Corteza Prefrontal Dorsolateral	-Adquisición y formación de conceptos -Resolución de problemas complejos y novedosos -Flexibilidad mental -Atención selectiva	-Resistencia a la interferencia -Inhibición -Memoria operativa -Metacognición
Corteza Prefrontal Medial	-Activación -Atención sostenida y selectiva -Motivación	-Detección de errores -Fluencia
Corteza Orbitofrontal	-Procesamiento emocional -Interacción social -Empatía -Sentido ético	-Autoconciencia -Autorregulación -Toma de decisiones

Tabla 8- Divisiones anatomo-funcionales del área prefrontal. Tomado de: Portellano & Alba (2014)

Modelos Teóricos

“En la actualidad la neuropsicología contemporánea ha contribuido para facilitar el avance en la comprensión de cómo funcionan los mecanismos asociados a la zona frontal del cerebro y de cómo los lóbulos frontales son capaces de lograr una organización planificada de la conducta humana. De igual modo, también ha contribuido al estudio y tratamiento de los diferentes aspectos de la conducta que se alteran como consecuencia del daño producido en esa zona del córtex, y por consiguiente en esa forma de funcionamiento” (León-carrión, 2002)

El brote de la neurociencia cognitiva ha generado un interés creciente en tratar de comprender las funciones cerebrales y los sustratos neurales que subyacen a estos.

En las últimas décadas la neuropsicología ha avanzado a pasos agigantados bajo las perspectivas de modelos teóricos de la psicología cognitiva y también por el avance de nuevos y sofisticados métodos que permiten estudiar y entender de mejor forma la actividad cerebral de los procesos cognitivos (Tirapu-Ustarroz & Luna-Lario, 2008).

Por lo que los modelos actuales de funcionamiento ejecutivo, permiten comprender más allá y afirmar que este constructo reúne una gran cantidad de procesos y subprocesos relacionados entre ellos, y no sólo eso, también comprender que se vinculan con distintas áreas cerebrales (J. Tirapu-Ustárroz, García-Molina, Luna-Lario, Roig-Rovira, & Pelegrín-Valero, 2008) por lo que debajo se describen modelos que se han enfocado en esta parte más evolucionada del córtex humano .

Por lo que han sido múltiples las propuestas para evaluar estas funciones ejecutivas aunque ninguno ha sido adoptado universalmente, por lo que se estos modelos se pueden resumir desde la perspectiva con la cual se conceptualizan estas funciones, es decir como el modelo unitario como el concebido por Baddeley (1986), el modelo de ejecutivo central o el modelo de sistema de supervisión activa como el de Normal y Shallice (1986).

Sin embargo se ha determinado que el enfoque modular es demasiado simple para un constructo que está compuesto por diferentes dimensiones o esferas las cuales se interrelacionan entre sí (Bausela Herreras, 2014) a continuación se amplía la explicación de los más relevantes.

Sistema Atencional Supervisor

En 1982 Norman y Shallice propusieron un modelo teórico de la acción en contexto de la acción, donde todo el comportamiento humano se encuentra mediado por esquemas mentales que interpretan los inputs externos y posteriormente se emite una acción o respuesta, por lo que para regular esta relación, existen dos mecanismos de adaptación: el programador de contienda y el SAS (Norman & Shallice, 1981; Tirapu-Ustarroz & Luna-Lario, 2008; Uehara, Charchat-Fichman, & Landeira-Fernandez, 2013).

El primero mencionado, el programador de contienda evalúa (interpreta) la importancia relativa de las acciones y ajusta así su comportamiento rutinario para que un sistema de nivel superior, el SAS se activa cuando la selección rutinaria no resulta apropiada o ante tareas novedosas en donde no existe una solución conocida y hay que planificar decisiones o inhibir una respuesta no aceptable (Tirapu-Ustarroz & Luna-Lario, 2008).

De manera general los elementos que componen este modelo, son cuatro: Unidades cognitivas, esquemas mentales, el dirimidor de conflictos el cual evalúa la regulación del comportamiento y acciones para hacer un uso eficiente de funciones cognitivas, es decir que selecciona esquemas que compiten entre sí para ser utilizados y toma en cuenta el nivel de activación; por último se encuentra el ya mencionado SAS el cual controla la selección de los esquema a través del dirimidor de conflictos y mediante la activación e inhibición de los esquemas, tomando en cuenta que este SAS requiere de un control consciente de la acción a realizar (Tirapu-Ustarroz & Luna-Lario, 2008; Ramos-Cejudo & Schmitz, 2013) esto es representable en la **imagen 3** que se encuentra debajo.

Tirapu-Ustarroz & Luna-Lario (2008) mencionan que el SAS trabaja con la información percibida y su función se centra en procesos interrelacionados pero diferenciados:

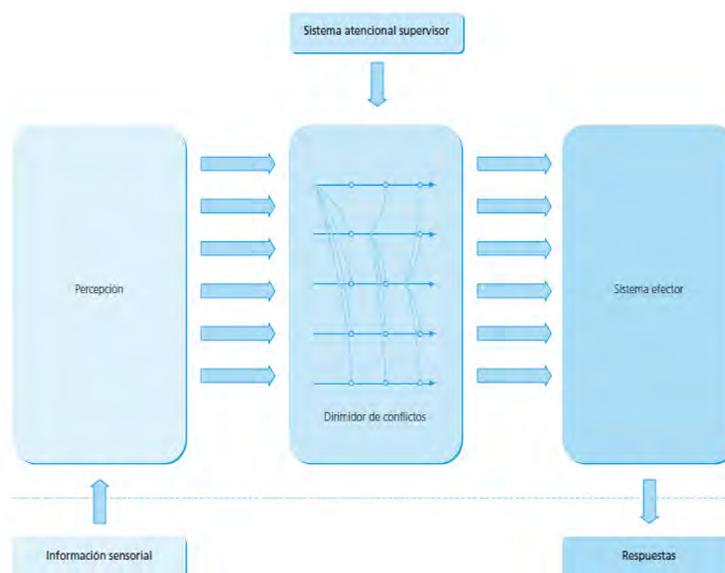


Imagen 3- Tomado de: Tirapu-Ustarroz & Luna-Lario (2008)

Teoría neuroanatómico/comportamental o modelo jerárquico

A finales del siglo pasado, Stuss y Benson propusieron un modelo jerárquico de las funciones mentales, donde la organización neuroanatómica es fundamental para estas funciones superiores. Según este modelo, la corteza prefrontal tiene un control supramodal sobre las funciones mentales que se encuentran en el resto de las áreas cerebrales. Este control se lleva a cabo mediante las funciones ejecutivas, las cuales se distribuyen de igual forma jerárquica pero con interacción dinámica entre ellas (Alexander & Stuss, 2000; Stuss & Knight, 2002; Tirapu-Ustarroz & Luna-Lario, 2008) se esquematiza esto en la **imagen 4**.

Años después, en 1991, Stuss redefine este modelo de sistema de control ejecutivo, manteniendo las premisas anteriores, más adjudica una entrada de información, un sistema comparador que analiza la información y la compara con experiencias pasadas y un sistema de salida el cual, tras la evaluación comparativa, emite una respuesta (Stuss & Knight, 2002)

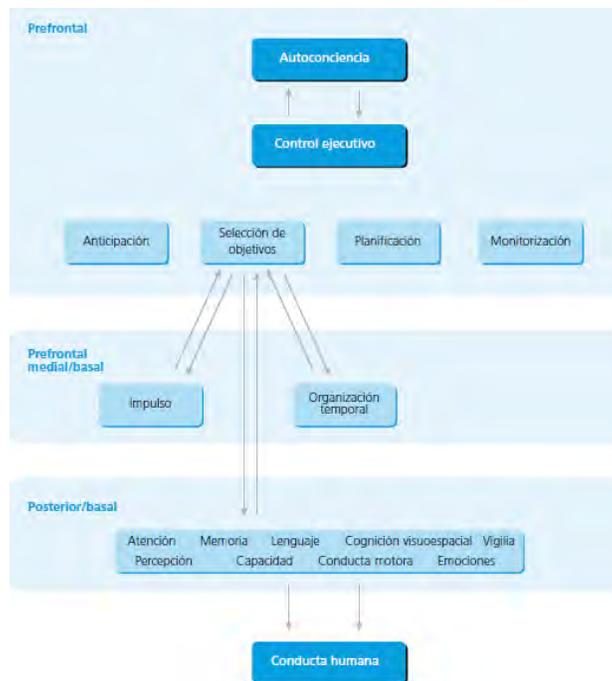


Imagen 4- Tomado de: Tirapu-Ustarroz & Luna-Lario (2008)

Teoría del Marcador Somático

Esta hipótesis postulada por Damasio, explica la relación existente entre el córtex prefrontal, razonamiento y toma de decisiones mediado por las emociones e incluso para la el aprendizaje de ello y la toma de decisiones futuras (A. R. Damasio, 1998b; Uehara et al., 2013) para cambiar así las perspectivas de interacción entre sistemas neurales, bioquímicos, inmune e incluso periféricos que existían en ese momento para incluirlos en una perspectiva dinámica de influencia entre ellos y no sólo eso, incluyendo el sistema límbico con la corteza frontal.

Este planteamiento parte de algunos supuestos:

- El razonamiento humano y la toma de decisiones dependen de múltiples niveles de operaciones neurobiológicas
- Todas las operaciones mentales dependen de algunos procesos básicos, como la atención y la memoria de trabajo.
- El razonamiento y toma de decisiones depende del conocimiento previo que se tenga de la situación, de la situación y de las opciones que se tengan para actuar.
- El conocimiento es innato o adquirido (los estados corporales y procesos de bio-regulación, entre estos las emociones), de manera que la unión de estos conocimientos refleja la experiencia individual y la categorización para así tener esa capacidad de razonamiento (Damasio, 1998; Tirapu-Ustarroz & Luna-Lario, 2008).

Por lo que resumiendo esto, podemos decir que la llamada hipótesis del marcador somático brinda un panorama de toma de decisiones basado en la influencia de las emociones desde una perspectiva neuroanatómica; esta teoría asume que las decisiones derivan de la evaluación a futuro y de la evaluación de las probables decisiones y del costo-beneficio de las mismas, de manera que se propone que los individuos realizan juicios no solo dependiendo del costo-beneficio sino de la influencia que tienen las emociones sobre ellos (Bechara et al., 2000; Bechara, 2004; Bechara & Damasio, 2005).

De manera que los hallazgos descritos muestran que las funciones ejecutivas resultan de la interacción y combinación de múltiples capacidades cognitivas que permiten anticipar, establecer metas, generar planes de acción y llevarlos a cabo, para cumplir el objetivo suscitado.

Evaluación Neuropsicológica de las Funciones Ejecutivas

La evaluación de las funciones ejecutivas tienen el papel principal en cualquier protocolo de evaluación neuropsicológica, dada su condición de centro coordinador de la actividad mental superior (Portellano & Alba, 2014) a partir del siglo XIX, surgieron las primeras explicaciones que relacionaban las lesiones de los lóbulos frontales con las alteraciones del comportamiento (Hamdan & Pereira, 2009).

Una definición completa y que agrupa lo revisado a lo largo de este trabajo, es la que aporta León-carrión (2002) citada a continuación.

“Por funcionamiento ejecutivo se puede caracterizar el conjunto de capacidades que hacen que el pensamiento se transforme en las diferentes acciones necesarias para funcionar de forma organizada, flexible y eficaz, encargándose de adaptar al individuo a las diferentes situaciones nuevas que le acontecen, además es un sistema supra ordenado que dirige la iniciación de conductas, controlando la planificación, secuenciación, dirección, pertinencia y eficacia en la ejecución de cualquier intención, conducta y/o tarea” (León-carrión, 2002)

Así entre tantas variables que pueden influenciar en el desempeño correcto de las funciones ejecutivas se encuentra la escolaridad ya que influye en la optimización de algunas de las mencionadas así como en el tiempo de procesamiento (Flores, Carrasco, & Ruiz, 2011) atención tanto selectiva como sostenida, memoria de trabajo atencional y orientación en lugar y persona (Gómez-Pérez & Ostrosky-Solís, 2006) se logran sintetizar esta integración entre sustrato neuronal, funciones evaluadas y algunas tareas de evaluación en la **tabla 9**, posteriormente en la **tabla 10** encontramos de manera específica el paradigma conceptual utilizado por la BANFE.

Funciones Ejecutivas y pruebas neuropsicológicas de evaluación

Componente	Sustrato cerebral	Evaluación Neuropsicológica
Actualización y monitorización de contenido en memoria de trabajo	Cx PreFrontal Lateral Cx Parietal	Escala de memoria de trabajo (Weschler) N-Back Fluidez Verbal Razonamiento analógico Test de inteligencia (Matrices de Raven)
Inhibición: Cancelación de respuestas automatizadas, predominantes o guiadas por recompensas inminentes que son inapropiadas para las demandas actuales.	CCA Giro Frontal Inferior Derecho Área Premotora Suplementaria Núcleo subtalámico	Tareas de inhibición motora: Stroop, Stop signal, Go-no Go Test de inhibición afectiva: Test de descuento asociado a la demora
Flexibilidad: Habilidad para alternar entre distintos esquemas mentales, patrones de ejecución, o tareas en función de las demandas cambiantes del entorno	Cx Prefrontal medial superior Cx Prefrontal medial inferior Cx orbitofrontal medial Núcleo estriado	Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin Test de Categorías Test de Trazado Test de Reversal learning
Planificación/Multitarea: Habilidad para anticipar ensayar y ejecutar secuencias complejas de conducta en un plano prospectivo	Polo frontal Corteza prefrontal dorsolateral derecha CCP	Torre de Hanoi/Londres Laberintos de Porteus Seis elementos (BADS) Mapa del zoo (BADS) Test de aplicación de estrategias
Toma de decisiones: Habilidad para seleccionar la opción más ventajosa para el organismo entre un rango de alternativas disponibles	Cx Prefrontal ventromedial Ínsula Amígdala/ Núcleo estriado anterior	Iowa Gambling Task Tareas de ganancia con riesgo

Tabla 9- Integración de los componentes de las funciones ejecutivas, sustrato neuronal y tareas neuropsicológicas que lo evalúan. Modificado de: Verdejo-García & Bechara (2010)

Aunque no existe un gold standard para la evaluación de las FE, existen pruebas disponibles que conjuntan distintos componentes complejos de este constructo (Chan et al., 2008) una de ellas, la BANFE.

La Bateria Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas (BANFE) es un instrumento que reúne pruebas neuropsicológicas utilizadas a nivel internacional y que se sustentan en literatura científica, esto adaptado y normalizado para población mexicana, constituido por tareas como: Stroop, laberintos, Prueba de apuesta de Iowa, memoria de trabajo tanto verbal como

viso-espacial, adaptación de WCST-64 (Test de Clasificación de cartas de Wisconsin), restas consecutivas, fluidez de verbos, y generación de categorías semánticas (Flores et al., 2011) por lo que para brindar una adecuada evaluación, un diagnóstico diferencial y tratar de mejor manera a las poblaciones, estas pruebas neuropsicológicas cuenta con datos normativos (Ostrosky-Solís et al., 2007).

Pero no sólo eso, también esta BANFE evalúa funciones más complejas, llamadas metafunciones como la comprensión de refranes, actitud abstracta y metamemoria. Todo esto basado en las propuestas de Stuss & Levine (2002) y Zelazo & Müller (2002) , esto conjunto en un esquema que se muestra posteriormente (Flores et al., 2011).

Tipo de funciones	Funciones	Pruebas neuropsicológicas
Metafunciones	<ul style="list-style-type: none"> - Metamemoria - Comprensión de sentido figurado - Actitud abstracta 	<ul style="list-style-type: none"> - Curva de metamemoria - Comprensión de refranes - Generación de categorías semánticas
Funciones ejecutivas complejas	<ul style="list-style-type: none"> - Fluidez verbal - Flexibilidad mental - Planeación secuencial - Planeación visoespacial - Estrategia de memorización - Secuenciación inversa - Productividad 	<ul style="list-style-type: none"> - Fluidez de verbos - WCST-64 modificado - Torre de Hanoi - Laberintos - Curva de metamemoria - Resta consecutiva - Generación de categorías semánticas
Memoria de trabajo	<ul style="list-style-type: none"> - Memoria de trabajo verbal ordenamiento - Memoria de trabajo visoespacial-secuencial - Memoria de trabajo visual autodirigida 	<ul style="list-style-type: none"> - Ordenamiento alfabético de palabras - Señalamiento secuencial de figuras - Señalamiento autodirigido (SOPT-modificado)
Funciones ejecutivas básicas	<ul style="list-style-type: none"> - Procesamiento riesgo-beneficio - Control inhibitorio - Control atencional - Control motriz - Detección de selecciones de riesgo 	<ul style="list-style-type: none"> - Prueba de cartas tipo Iowa - Stroop - Stroop - Laberintos - Prueba de cartas tipo Iowa

Tabla 10- Paradigma conceptual de las funciones evaluadas en la BANFE. Tomado de: Flores et al., (2011)

Capítulo 3- Neuropsicología del Hipotiroidismo y Carcinoma Tiroideo. Hallazgos Neuropsicológicos.

Hipotiroidismo y Neuropsicología.

Las hormonas tiroideas juegan un papel crítico en la actividad metabólica del cerebro adulto, por lo que se ha reconocido las afecciones de la glándula tiroides con manifestaciones neuropsiquiátricas, afectando así cerebro y conducta (Desouza et al., 2005; Almeida et al., 2007; Bauer, Goetz, Glenn, & Whybrow, 2008; Dickerman & Barnhill, 2012) por lo que esta relación existente entre las acciones de las hormonas tiroideas y las funciones psiquiátricas y cognitivas esta dada por la acción que ejercen las hormonas en tejido cerebral, la activación hormonal per se y la influencia de los neurotransmisores (Feldman, Shrestha, & Hennessey, 2013).

De manera que la relación entre hormona tiroidea y cognición se ha reconocido por el conocimiento que se tiene y ha sido demostrado que una afección de yodo o deficiencias tiroideas producen cretinismo (Bégin, Langlois, Lorrain, & Cunnane, 2008) y se ha encontrado que tanto en el hipotiroidismo subclínico y el hipertiroidismo subclínico son más prevalentes en adultos jóvenes que en jóvenes, más no es claro el vínculo directo entre función tiroidea y cognición.

Incluso Ceresini y su equipo de trabajo (2009) especulan que las hormonas tiroideas podrían tener una doble función negativa en las células neuronales, teniendo un daño metabólico directo y problemas de señalización relacionados con acetilcolina, más las pocas investigaciones en animales no humanos, de manera específica, en ratas, se ha encontrado cuando se encuentran en estado de hipotiroidismo existe un incremento de células apoptóticas en la capa interna de las células granulares del giro dentado (Desouza et al., 2005), como se observa en la **imagen 5**; a nivel del sistema inmunoendocrino se ha encontrado un incremento en la producción de citosinas proinflamatorias, como la IL-1, IL-6 e interferón gamma, pueden jugar un papel importante tanto en el sistema inmune y en las fases de depresión (Fountoulakis, Iacovides, Grammaticos, St Kaprinis, & Bech, 2004).

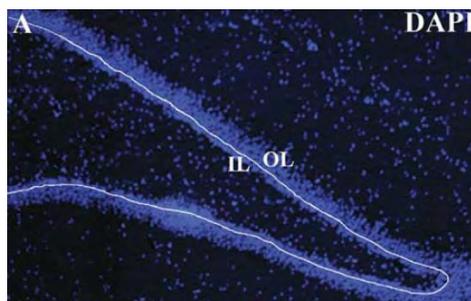


Imagen 5- Células granulares en el giro dentado de ratones en estado hipotiroideo, utilizando un marcador fluorescente DAPI. Tomado de: Desouza et al. (2005)

Como se mencionó anteriormente, la síntesis de hormona tiroidea es mejorada por la hormona estimulante de tirotropina o TSH (pituitaria) la cual es estimulada por la hormona liberadora de tirotropina o TRH (en hipotálamo) que tienen a T3 y T4 como reguladores negativos (Bauer et al., 2008) esta secreción de T4 y T3 se encuentra reducida en adultos mayores sanos (61-90 años) pero las concentraciones séricas totales y de la T4 libre se mantienen relativamente sin cambios porque la degradación de T4 también se reduce en la vejez (Bégin et al., 2008) es decir que en personas eutiroideas la TSH y FT3 disminuyen con la edad mientras que la FT4 incrementa (Ceresini et al., 2009).

Existen receptores de hormona tiroidea se encuentran extensamente distribuidos a nivel cerebral, muchas estructuras del sistema límbico cuentan con estos receptores, por lo que se han relacionado con la patogénesis de trastornos anímicos (Bauer et al., 2008) y no sólo eso, los pacientes hipotiroideos reportan sentirse ansiosos, con insomnio, con pérdida de apetito y depresión (Fountoulakis et al., 2004).

Síntomas Psiquiátricos

En un estudio de Aslan, Ersoy, Kuruoglu, Karakoc, & Cakir (2005) se hipotetiza que la depresión es más común en la fase hipotiroidea, mientras que la ansiedad prevalece en el hipertiroidismo, más en esta investigación clínica no se encuentra correlación, pero se encuentra que los síntomas de ansiedad y depresión pueden coexistir en ambas fases, es decir tanto en hipotiroidismo como en eutiroidismo, lo que se ha encontrado es que los pacientes que tienen problemas de memoria, los seguirán presentando, es decir que persisten, esto al comparar a pacientes con hipotiroidismo subclínico y pacientes eutiroideos con bocio ambos en comparación con pacientes sanos (Baldini et al., 1997).

Por su parte Demartini (2014) encontró que los niveles de depresión en pacientes con hipotiroidismo subclínico son mayores en comparación con pacientes control, pareados en edad y sexo, sin problemas tiroideos. Similarmente Feldman, Shrestha, & Hennessey (2013) encontraron que los pacientes en estado hipotiroideo presentan mayor ansiedad, disforia, labilidad emocional y manías, de manera que resultan sobrepuestas las manifestaciones clínicas que existen entre trastornos del ánimo con hipotiroidismo.

Por su parte, se ha encontrado en estudios como el de Carta et al. (2004) que los individuos que tienen tiroiditis autoinmune tienen mayor riesgo de presentar comorbilidades con problemas de ansiedad, del estado de ánimo y depresión (Fountoulakis et al., 2004) mientras que en hipotiroidismo el trastorno bipolar es la comorbilidad psiquiátrica más encontrada (Chakrabarti, 2011).

Recordando que este hipotiroidismo se caracteriza por elevación de TSH y reducción de niveles de hormona tiroidea en circulación, esto se ha asociado con incremento de riesgo en dominios cognitivos como: atención, concentración, memoria, lenguaje, funciones ejecutivas y velocidad psicomotora (Akintola et al., 2015) también Almeida et al. (2007) reporta existen afecciones cognitivas en memoria y dificultades en concentración, más con el avance de la enfermedad se agregan dificultades en resolución de problemas.

A su vez los efectos simpatomiméticos y metabólicos producidos por la elevación de los niveles de hormonas tiroideas pueden causar síntomas somáticos como taquicardia, sudoración y temblor, también otro tipo de efectos psicológicos son causados por este aumento, tales como pánico, problemas de ansiedad, fobias sociales o específicas (Aslan et al., 2005) mientras que los trastornos mentales más frecuentes asociados con hipotiroidismo son: Psicosis (Bhatara, Bandettini, & McMillin, 1993) delirium, trastorno amnésico, trastornos del estado de ánimo, trastorno de ansiedad (Bestard, Soria Dorado, Piédrola Maroto, & Hidalgo Tenorio, 2003) incluso con demencia, ya que se ha encontrado que niveles normales-altos y altos de función tiroidea se han asociado con el incremento de riesgo para desarrollarla (Chaker et al., 2016).

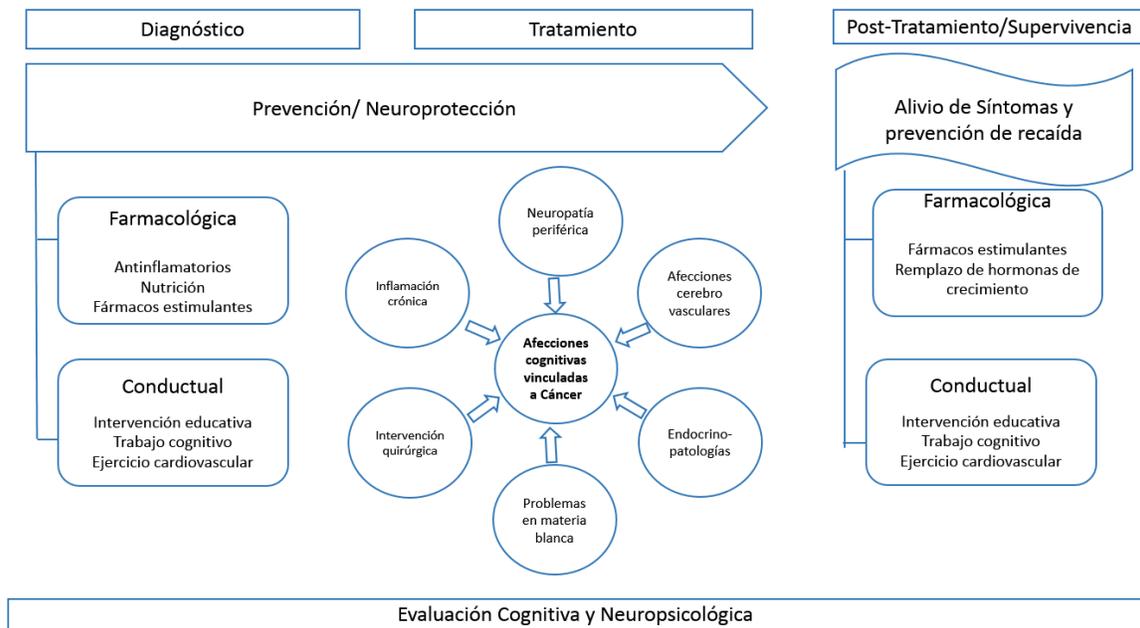
De esta manera se ha descubierto que las hormonas tiroideas tienen efecto en la actividad metabólica del cerebro adulto, por lo que un estado de funcionamiento por debajo del normal de esta función tiroidea se ha relacionado con trastornos del ánimo (Chakrabarti, 2011) se ha encontrado también que variaciones en los niveles hormonales pueden cursar con diversos grados de alteración neuropsiquiátrica, expresándose de muy diversas maneras. Estas incluyen cambios de personalidad, en las funciones mentales y la memoria, así como anormalidades neurológicas. La alteración mental más grave es la psicosis (Bhatara et al., 1993), de curso agudo o subagudo y con predominio de actitud paranoide (Bestard et al., 2003).

Se ha encontrado correlación entre niveles de TSH y puntajes del inventario breve de sintomatología (BSI) que muestran que niveles más altos de TSH se asocian con el incremento de síntomas psiquiátricos (Aslan et al., 2005) aunque en otro estudio se ha encontrado que sutiles afecciones en la percepción de salud, problemas atencionales y metabolismo lipídico asociados al hipotiroidismo subclínico fueron revertidos tras el remplazo de LT4 (Baldini et al., 2009) incluso se ha encontrado que tras la administración de LT4 mejoran las funciones de memoria en pacientes con hipotiroidismo subclínico, lo cual puede representar que esta LT4 funciona como herramienta terapéutica (Baldini et al., 1997).

Funciones Ejecutivas en Hipotiroidismo.

Las funciones cognitivas como memoria, procesos viso espaciales, habilidades lingüísticas o funciones ejecutivas, son procesos que ayudan a adaptarse a las condiciones medioambientales, mientras que su eficacia depende de la funcionalidad de áreas cerebrales específicas (Jabłkowska, Karbownik-lewiński, Nowakowska, Junik, & Lewiński, 2009) como se mencionó anteriormente; los estudios a lo largo de las décadas se han enfocado en distinta población desde niños hasta adultos mayores, más los resultados no son consistentes, por lo que debajo se encuentran descripciones de estos trabajos para tratar de esclarecer que es lo que se conoce al momento.

Antes de continuar es necesario presentar la propuesta de Castellino (2014) la cual se muestra en el **esquema 5** en el cual se propone un abordaje integral desde la perspectiva neuropsicológica, para así integrar y brindar un mejor conocimiento de los cambios existentes a nivel cognitivo, siendo estos generados como efecto secundario a la intervención médica realizada. Cabe destacar que es una propuesta de intervención y seguimiento para cualquier tipo de cáncer, por lo que en este trabajo resulta relevante para la generación de propuestas a futuro.



Esquema 5- Sugerencia de abordaje para intervenciones que minimicen los problemas cognitivos desde un abordaje de neuroprotección. Modificado de: Castellino et al. (2014)

Hipotiroidismo en niños y adolescentes

En un estudio realizado en Argentina, por el equipo de Pardo-Campos (2017) en el cual evalúan a 60 niños de entre 9 y 10 años con hipotiroidismo congénito (HC) diagnosticado desde el primer mes de vida, encontraron que los niños con HC tuvieron un peor desempeño en velocidad de procesamiento, tiempo de reacción, atención, flexibilidad cognitiva, habilidades visoconstructivas y memoria a largo plazo, en comparación con niños pareados por edad y sexo, sin afección tiroidea.

Por su parte en Cienfuegos, Cuba, en un estudio con 6 niños que presentaban hipotiroidismo congénito se encontró tras evaluaciones cognitivas que estos niños presentaban afecciones en habilidades viso espaciales, a su vez la orientación espacial entre izquierda y derecha estaba alterada (Ramírez & Marchena, 2009).

En Europa, específicamente en Granada se llevó a cabo en 2014 una investigación liderada por Pérez-Lobato en la cual encuentra que niños eutiroideos que tienen niveles de TSH elevados, pero dentro del rango normal, presentan desempeño bajo en tareas de comprensión verbal y recuperación de la información.

Mientras que estos mismos niños, pero con niveles de FT4 elevada, pero de igual forma en rango normal, presentan correlación positiva con tareas atencionales y correlación negativa de esta FT4 con impulsividad (Perez-Lobato et al., 2014).

Las investigaciones en animales y humanos sugieren que las hormonas tiroideas tienen influencia en funciones cognitivas, no solo en la niñez, sino también en los bebés prematuros y en la edad adulta es necesaria mayor investigación (Lazarus, 2012).

Hipotiroidismo en adultos y adultos mayores

En uno de los escasos estudios longitudinales, en el cual se compara el estado hipotiroideo y eutiroideo, se ha encontrado que existe declive cognitivo y éste se asocia con un decline en la autonomía de la persona, más no se presentan cambios en los síntomas depresivos (Castellano et al., 2013) aunque en un estudio del mismo tipo, se confirma la hipótesis de que los participantes en estado hipotiroideo son más ansiosos y depresivos comparado consigo mismo, pero en estado eutiroideo (Constant et al., 2005, 2006) . De manera similar, una investigación retrospectiva no encontró relación entre las mediciones séricas obtenidas con los síntomas psiquiátricos (Garnier, Ismail, Moylan, & Harvey, 2016).

También Bono, Fancellu, Blandini, Santoro, & Mauri (2004) comparan a un grupo de mujeres en distintos estados metabólicos, uno con hipotiroidismo medio después de seis meses, en estado eutiroideo, encuentra que existen diferencias antes y después sólo en pruebas de fluidez verbal a su vez, que correlaciona positivamente el nivel de TSH con depresión, este decremento de TSH a su vez correlaciona positivamente con tiempos de reacción (Botella-Carretero et al., 2003a) y por lado contrario se ha encontrado correlación negativa entre niveles de TSH y aprendizaje verbal (van Boxtel, Menheere, Bekers, Hogervorst, & Jolles, 2004) y de TSH con el desempeño en el TMT (Jorde et al., 2006).

De igual forma Moon et al. (2014) encuentra que niveles bajos de TSH pero en nivel normal pueden ser predictores para el declive cognitivo en personas eutiroideas, aunado a que este estado de hipotiroidismo se asocia con problemas afectivos y cognitivos, especialmente en memoria (Samuels, 2014).

Jorde et al. (2006) en un total de 89 participantes con hipotiroidismo subclínico comparados con un grupo control, no encontró diferencia significativa entre las funciones cognitivas en estos grupos, más la percepción de salud fue reportada como mejor en el grupo de HSC.

Otro estudio similar es el llevado a cabo por Gussekloo et al. (2004) en Holanda, donde mediante una investigación prospectiva llevada a cabo durante 85 años, se encuentra que en 558 pacientes adultos mayores con edad promedio de 89 años, no existía asociación entre los niveles de tirotropina y el desempeño en pruebas; más los pacientes que tenían elevada tirotropina presentaban una mayor esperanza de vida.

Incluso por raza se han encontrado diferencias, ya que en un estudio de Beydoun et al. (2013) se comparó los niveles de la hormona tiroidea de forma longitudinal en adultos y su impacto en el rendimiento cognitivo, se encontró que las personas blancas presentaban mejor desempeño que personas afroamericanas, esto en evaluaciones realizadas con MMSE y pruebas de memoria verbal, incluso tenían mejor rendimiento en habilidades visomotoras y visoconstructivas.

De manera que, vinculando con lo anterior, se ha demostrado que la T4 libre se asocia con mejor desempeño en pruebas visoespaciales y de visoconstrucción, aprendizaje y memoria, que los niveles elevados de T4 total se asocian con mejor desempeño en velocidad psicomotora, mientras que ambas tanto la T4 libre y la T4 total se asocian con el desempeño de pruebas verbales/de lenguaje en hombres (Beydoun et al., 2013) también esta T4 se asocia positivamente con el desempeño en la prueba Stroop (Jorde et al., 2006).

Por su parte los niveles de T3 se relacionan con mejor desempeño en pruebas visoespaciales y velocidad psicomotora en hombres blancos (Jorde et al., 2006; Beydoun et al., 2015) a su vez esta T3 en niveles bajos pero en rango normal, se correlaciona con mejor desempeño en tareas de memoria episódica (Quinlan et al., 2010) a su vez se encontró que estos niveles de T3 son menores en pacientes con depresión (Kamble, 2013).

En un estudio de Kramer, von Muhlen, Kritz-Silverstein, & Barrett-Connor (2009) cuyo objetivo radica en observar si el tratamiento del hipotiroidismo se relaciona con afecciones cognitivas o del estado de ánimo en adultos mayores, no se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos, por lo que se concluye que la terapia con LT4 no se asocia con afecciones cognitivas o del estado de ánimo, por lo menos en adultos mayores.

Un estudio similar es el que llevo a cabo Hu, Wang, Guo, Cheng, & Chen (2016) donde realiza comparaciones de tres grupos, uno con daño cognitivo medio, otro con enfermedad de Alzheimer y un grupo control, tomando en cuenta el estado metabólico en el que se encontraban estos pacientes (hipotiroidismo o hipotiroidismo subclínico) no se encontró asociación entre el puntaje cognitivo y los estados de hipotiroidismo e HSC, por lo que ninguna de las condiciones se asocia con AD y MCI.

Uno de los escasos artículos que comparan los estados metabólicos de hipotiroidismo y eutiroidismo es el de Yin et al. (2013) donde realiza comparación entre 2 grupos: un grupo con Hipotiroidismo subclínico en 2 estados (HSC-Pre y HSC-Post) y Eutiroidismo, encontrando que el grupo HSC-Pre en comparación con el grupo eutiroidico, presentan diferencias significativas en tareas visoespaciales y de memoria; similarmente Burmeister et al. (2001) encontró que los pacientes eutiroidicos tienen problemas de memoria, en especial en tareas donde se deben recordar listas de palabras.

Los resultados de este estudio demuestran que la memoria de trabajo espacial es procesada por una red entre el lóbulo frontoparietal y estructuras subcorticales, más se sugiere que los pacientes con HSC tienen disminuida esta capacidad de memoria de trabajo espacial, por lo que se presenta miopragia en áreas de la CxPFDL y CxMS (Yin et al., 2013).

Menicucci et al. (2013) hace una comparación entre participantes con HSC y un grupo control, lo que se encontró es que el grupo de HSC presentó un peor desempeño en el recuerdo en la prueba de memoria, a su vez esta puntuación correlaciono con los niveles de FT4. Se encuentran mayor especificación de estos estudios en el **anexo 1**, que se encuentra al final del presente trabajo.

De manera general este estado hipotiroideo se ha relacionado con problemas atencionales, de aprendizaje, memoria, funciones ejecutivas, velocidad psicomotriz y problemas de inhibición, en pacientes de edad media con hipotiroidismo (Bestard et al., 2003; Constant et al., 2005) incluso los problemas de memoria persisten después de la sustitución tiroidea (Bégin et al., 2008) aunque con esta normalización de los niveles de hormonas tiroideas el delirium suele remitir de forma rápida y completa mientras que el resto de los trastornos mentales pueden requerir de un tratamiento adicional (Bestard et al., 2003).

Constant et al. (2006) reporta que se presenta enlentecimiento psicomotor, por ejemplo en la tarea Stroop se ha encontrado que pacientes con depresión en estado hipotiroideo, presentan enlentecimiento en tiempos de reacción en comparación con participantes eutiroideos; a su vez los pacientes hipotiroideos tienen dificultades en inhibir, este enlentecimiento psicomotor podría relacionarse con un estudio llevado a cabo por Anjana et al. (2008) donde mediante un abordaje psicofisiológico se ha encontrado que estas personas hipotiroideas presentan latencias prolongadas de ondas N100, P200 y N200 y latencias decrecidas en los sitios FZ, CZ y PZ (Anjana et al., 2008).

También se ha encontrado que en pacientes con HCS mediante una investigación con EEG, estos participantes presentan ritmos alfa reducidos en el hemisferio derecho y bilateralmente en áreas frontales (Menicucci et al., 2013) similarmente, mediante potenciales evocados (PE) se encuentran diferencias electrofisiológicas de amplitud correlacionadas con los puntajes bajos de las tareas cognitivas (Münste, Lill, Ötting, & Brabant, 2004).

Se ha hipotetizado que en este estado de hipotiroidismo, la desregulación de los ciclos circadianos del eje HRT-HST es la que genera depresión, otra de las explicaciones a estas afecciones anímicas es la desregulación neuroendocrina, de manera específica de las citosinas, más hace falta más investigación específica en ello para trabajar en la prevención e intervención de estos problemas anímicos (Carta et al., 2004) también la toxicidad ha sido considerada como explicación de ello, ya que el exceso de hormonas tiroideas en el cerebro ejerce un efecto directo sobre el procesamiento de proteínas β -amiloide y/o en la síntesis de acetilcolina en las neuronas (Hu et al., 2016).

Método

Justificación

Las afecciones de las funciones cognitivas en enfermedades tiroideas han sido tema de interés en muchas investigaciones de manera reciente (Jabłkowska et al., 2009).

Estas investigaciones realizadas sobre la alteración cognitiva en el hipotiroidismo han señalado déficits en las funciones de atención, memoria y Funciones Ejecutivas sin precisar de forma específica en que procesos se presentan esas afecciones, más los datos son poco consistentes y los estudios epidemiológicos que han investigado esta relación han reportado resultados inconsistentes e inconclusos (Almeida et al., 2007; Grigorova & Sherwin, 2012; Akintola et al., 2015) aunado a que la elevación de TSH en hipotiroidismo y su relación con las funciones cognitivas y estado de ánimo, es también poco claro (Kramer et al., 2009).

Las hormonas tiroideas juegan un papel crítico en la actividad metabólica del cerebro adulto, por lo que se ha reconocido las afecciones de la glándula tiroides con manifestaciones neuropsiquiátricas (Bauer, Goetz, Glenn, & Whybrow, 2008) de manera que esta relación entre hormona tiroidea y cognición se ha reconocido ampliamente desde el conocimiento que se tiene y ha sido demostrado desde que una afección de yodo o deficiencias tiroideas producen cretinismo (Bégin et al., 2008).

Entre las funciones ejecutivas que se han encontrado afectadas, se encuentran memoria de trabajo, inhibición y fluidez, por lo que se ha evaluado mediante escasas pruebas neuropsicológicas (**anexo 1**); a pesar de lo anterior no existen estudios que evalúen a pacientes en 2 etapas diferenciadas temporalmente mediante evaluaciones pre y post tratamiento con yodo radioactivo para así conocer si existen repercusiones a largo plazo en el funcionamiento cognoscitivo del paciente y en su esfera social.

Planteamiento del problema

No existe evidencia clara acerca de los cambios que se presentan en las funciones tanto cognitivas como ejecutivas de los pacientes con carcinoma tiroideo en dos estados metabólicos presentados, tales como hipotiroidismo y eurtiroidismo, durante el tratamiento con yodo radioactivo, por lo que resulta necesario caracterizar el perfil neuropsicológico haciendo una comparación de la evaluación de las FE antes y después del tratamiento para así esclarecer si existen afecciones en las funciones ejecutivas y explorar si estas tienen correlación con los niveles séricos o síntomas psiquiátricos, para así conocer qué sucede en estos pacientes.

Pregunta de investigación.

¿Se presentarán diferencias en el desempeño de las funciones ejecutivas y la intensidad de síntomas psiquiátricos de los pacientes con carcinoma tiroideo en dos estados metabólicos como hipotiroidismo inducido y eutiroidismo?.

Objetivo general

Determinar si existen diferencias en el funcionamiento ejecutivo en un grupo de pacientes con carcinoma tiroideo que cursan por dos estados metabólicos: hipotiroidismo inducido y eutiroidismo.

Objetivos específicos

-Evaluar y comparar el desempeño neuropsicológico en tareas que evalúan FE en pacientes con CTD en estado hipotiroideo y eutiroidico

-Analizar si existe correlación entre los puntajes de las funciones ejecutivas y los niveles séricos en estado hipotiroideo y eutiroidico

-Analizar si existe correlación entre los puntajes de las funciones ejecutivas y la intensidad de síntomas psiquiátricos en estado hipotiroideo y eutiroidico

Hipótesis

H1- Existen cambios en las funciones ejecutivas en pacientes con CTD que atraviesan un hipotiroidismo inducido y eutiroidismo.

H2- Existe correlación entre los niveles séricos con los puntajes de funcionamiento ejecutivo.

H3- Existe correlación entre la intensidad de los síntomas psiquiátricos con los puntajes de funcionamiento ejecutivo.

Tipos de Variables.

Tabla 11- Variables de interés consideradas de la muestra.

Variable	Tipo	Dependiente o independiente	Instrumento	Definición conceptual	Definición operacional
Hipotiroidismo	Nominal	Independiente	Pruebas de laboratorio	Deficiencia hormonal caracterizada por una disminución de los niveles séricos de HT y un incremento de los niveles séricos de TSH (Khandelwal & Tandon, 2012)	Niveles de TSH >5 μ 5 /mL y niveles de FT4 <0.63 ng/dL o de TT4 <5.91 ug/dL,
Funciones Ejecutivas	Continua	Dependiente	BANFE-2	Funciones cognitivas de alto nivel, mediadas principalmente por la CPF, implicadas en el control y dirección de funciones de bajo nivel, más automáticas (Stuss & Levine, 2002)	Puntajes normalizados obtenidos en la BANFE-2.
	Nominal				Clasificación diagnóstica de acuerdo a la ejecución en la BANFE-2.

Tabla 12- Variables demográficas consideradas de la muestra.

Variable	Tipo	Dependiente o independiente	Instrumento
Edad	Continua	Independiente	Hoja de datos
Sexo	Nominal	Independiente	Hoja de datos
Escolaridad	Continua	Independiente	Hoja de datos
Intensidad de síntomas Psiquiátricos	Continua	Dependiente	SCL-90
Niveles séricos	Continua	Independiente	Pruebas de laboratorio

Muestra

El muestreo fue no probabilístico, por conveniencia (Sampieri, Collado, & Lucio, 2006). Se evaluarón 13 pacientes del Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán (INCMNSZ) con carcinoma tiroideo diferenciado que cursaron la fase hipotiroidea antes de su tratamiento con yodo radioactivo y posteriormente en su fase de regulación metabólica llamada eutiroidismo. Para su participación voluntaria se requirió de la firma del consentimiento Informado.

Criterios de inclusión

Tener entre 20 y 60 años de edad, sexo indistinto, tener en expediente el diagnóstico de CDT, contar con pruebas de laboratorio de la función tiroidea (cerca a la fecha de la evaluación neuropsicológica) de al menos una semana antes, contar con una escolaridad mínima de cuatro años.

Criterios de exclusión

Presentar diagnóstico de hipertensión, diabetes o algún diagnóstico neurológico o psiquiátrico, haber sido sometido a traqueotomía y presentar déficits visuales o auditivos no corregidos, no estar bajo algún tratamiento a benzodiazepinas ni bajo los efectos agudos de fármacos que podrían afectar el desempeño cognitivo.

Diseño

Estudio longitudinal de panel.

Instrumentos

Hoja de recolección de datos sociodemográficos e historia clínica.

A través de la cual y por medio de una entrevista semiestructurada realizada al paciente, se recabarán datos sociodemográficos como edad, escolaridad, sexo y clínicos como medicamentos prescritos, otros diagnósticos médicos, así como síntomas posiblemente asociados a la fase hipotiroidea.

Symptom Check List 90 (SCL- 90).

Es un inventario de autorreporte con 90 reactivos que evalúa el estrés experimentado entre la semana anterior al día de la evaluación hasta este mismo día. Los reactivos se contestan en una escala Likert de cinco puntos que van de nada (cero) a extremadamente (cuatro). Comprende nueve dimensiones: somatización, obsesión-compulsión, sensibilidad personal,

depresión, ansiedad, hostilidad, ansiedad fóbica, ideación paranoide, psicoticismo e Índice de Severidad General.

Aunque este instrumento no cuenta con normas para México, ha demostrado una elevada consistencia interna en sus nueve dimensiones con valores de Alpha de Cronbach superiores a 0.8 (Fuentes, Bello, Garcia, Macias, & Balderas, 2005).

Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (BANFE-2).

Las pruebas que comprende este instrumento de evaluación neuropsicológica cuentan con alta confiabilidad y validez que se han dividido de acuerdo a un criterio anatomo- funcional. Esta prueba permite obtener un índice global del desempeño y un índice de funcionamiento de las tres áreas evaluadas que clasifican la ejecución de una persona en normal alto (de 116 en adelante), normal (de 85 a 115), alteraciones leves- moderadas (70- 84) y alteraciones severas (menos de 69). Las puntuaciones normalizadas tienen una media de 100 y una desviación estándar de 15. Además, cuenta con un perfil de ejecución que señala las habilidades de una persona en cada una de las pruebas evaluadas (Flores et al., 2008).

Procedimiento

Se reclutaron a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión de acuerdo con su expediente. Se les invitó a participar vía telefónica, se les explicó en qué consiste la evaluación, se corroboraron los criterios de inclusión y de exclusión y se agendó la cita para la realización de evaluación.

La evaluación se llevó a cabo de forma personalizada en un espacio adecuado para la evaluación individual en el área de Psicología en el INCMNSZ. La sesión con cada paciente iniciaba con una explicación sobre la evaluación y con el planteamiento y aclaración de dudas.

Se pidió así, la lectura y firma del consentimiento informado y se continuó con la realización de una entrevista semiestructurada donde se solicitaron datos sociodemográficos como edad, escolaridad, ocupación, síntomas subjetivos, antecedentes heredofamiliares y medicamentos prescritos. Posteriormente se aplicó la BANFE- 2 y al finalizar ésta, se llevó a cabo la aplicación del SCL-90*.

*Se aplicaron otras pruebas para conocer mayormente el estado cognitivo de los pacientes, pero para fines de este estudio sólo se reportan las pruebas descritas anteriormente.

Análisis estadístico

Se utilizó análisis descriptivo para los datos sociodemográficos como sexo (porcentaje), edad (media y DE) y escolaridad (porcentajes en grupos de edad que maneja la BANFE).

Se utilizó la prueba estadística no paramétrica Wilcoxon con la finalidad de conocer si se presentan diferencias en el desempeño del funcionamiento ejecutivo y la intensidad de sintomatología psiquiátrica del SCL-90 en un grupo de pacientes con carcinoma tiroideo que cursan por dos estados metabólicos: hipotiroidismo inducido y eutiroidismo.

Se empleó el coeficiente de correlación de Spearman para correlacionar el funcionamiento tiroideo con los puntajes obtenidos en la BANFE-2 y los puntajes del SCL-90, se tomó un nivel de significancia de $p < 0.05$ y se realizó con el software SPSS versión 22.

Resultados.

Se evaluaron 13 pacientes (12 mujeres y 1 hombre) con Cáncer de Tiroides en estado hipotiroideo y posteriormente, seis meses después en un estado de normo-función o eutiroidismo; estos presentaban una edad media de 45.1 años y desviación estándar de 11.3 en la evaluación en estado hipotiroideo, y estos mismos participantes pero con una edad de 45.5 años y una desviación estándar de 11.4 años en la evaluación eutiroidica; las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes se muestran en la **tabla 13**.

Tabla 13-
Características clínicas y sociodemográficas de la muestra en ambos estados metabólicos evaluados.

	Hipotiroidismo	Eutiroidismo	
	Promedio (D.E.)	Promedio (D.E.)	Rangos de referencia
Edad	45.1(11.3)	45.5 (11.4)	
Escolaridad	12.6 (3.1)	12.6 (3.1)	
TSH	82.3 (47.2)	0.02 (0.02)	0.3-5
TT3	0.47 (0.13)	1.17 (0.15)	0.64-1.81
TT4	2.49(1.73)	11.21 (2.26)	5.91-12.56
T4L	0.31(0.18)	1.23 (0.34)	0.63-1.34
T3UP	33.1(2.1)	46.33 (3.25)	

TSH- Hormona estimulante de tiroides; TT3- Triyodotironina total; TT4- Tiroxina total; T4L- Tiroxina libre; T3UP- Recaptura de triyodotironina, D.E.-Desviación estándar.

La BANFE permite realizar un análisis de perfiles con base en grupos de edad y escolaridad. En la **tabla 14** se presenta la distribución de la muestra con base en esta clasificación, se aprecia que el mayor porcentaje se concentra en el grupo de 31 a 55 años con una escolaridad alta de entre 10 y 24 años.

Se puede observar que el 76.9% de los participantes presentan una escolaridad alta de entre 10 y 24 años, y que el 69.1% de la muestra está conformada por personas en edad adulta de entre 31 y 55 años, siendo 9 de los 13 participantes.

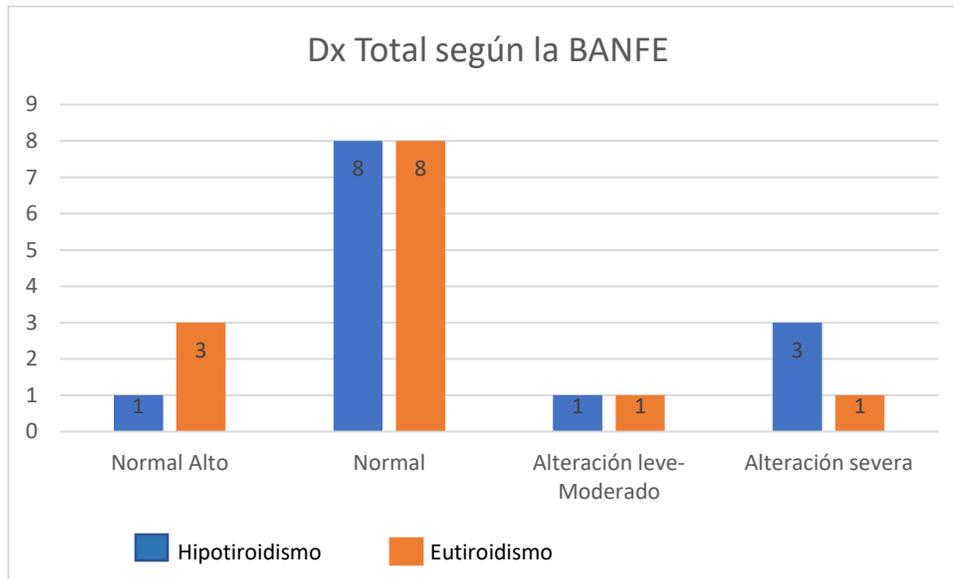
Tabla 14-

Agrupación de los pacientes según su edad y escolaridad de acuerdo con la BANFE.

Edad	Escolaridad		
	4-9 años	10-24 años	%Total
16-30	0 (0%)	1 (7.6%)	1 (7.6%)
31-55	2 (15.3%)	7 (53.8%)	9(69.2)
56-65	1 (7.6%)	2 (15.3%)	3(23%)
%Total	3 (23%)	10 (76.9%)	100%

Respecto a la evaluación neuropsicológica, en el **gráfico 1** se muestra el índice diagnóstico que la BANFE brinda respecto a cómo se encuentra el participante en funciones ejecutivas, de forma global, indicando así cuál es el desempeño del paciente: Normal alto, normal, alteración leve-moderada, alteración severa.

Gráfica 1- Diagnóstico general brindado por los criterios de la BANFE-2.



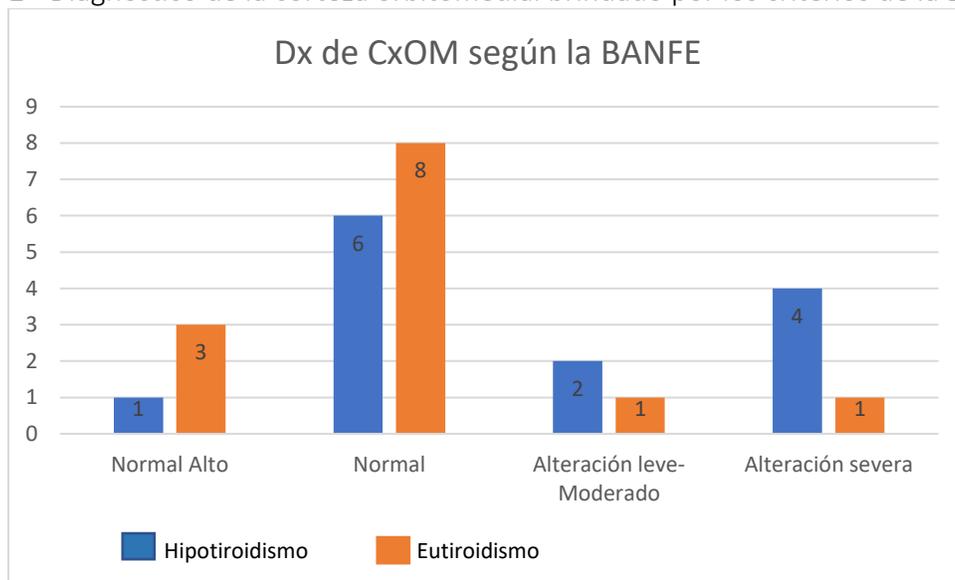
Se muestra la comparación del desempeño general y diagnóstico global obtenido en la batería neuropsicología de funciones ejecutivas (BANFE) de los participantes, en los estados metabólicos denominados hipotiroidismo (azul, siendo esta la evaluación pre) y eutiroidismo (naranja, siendo la evaluación post)

En la **gráfica 1** se aprecia el criterio de clasificación diagnóstico de la BANFE, en las barras azules se esquematiza el índice de desempeño de los participantes en estado hipotiroideo y en las barras naranjas el índice de desempeño en la evaluación en estado eutiroideo. Los diagnósticos se dividen en cuatro criterios de desempeño: Normal alto, normal, sospecha de alteración leve moderada y sospecha de alteración severa, éstas en orden descendente de afección.

Se aprecia en el periodo inter-evaluaciones de los estados metabólicos que existe cambio en la cantidad de participantes con desempeño normal alto, presentando un incremento de 1 a 3, por su parte la cantidad de participantes con sospecha de alteraciones severas se redujo de 3 a 1, mostrando así mejoría en el ámbito global del desempeño de la prueba.

De manera más específica y de acuerdo a la división anatómofuncional que presenta la BANFE, se muestran en las **gráficas 2, 3 y 4** las divisiones de la corteza prefrontal: Orbitomedial, anterior y dorsolateral.

Gráfica 2- Diagnóstico de la corteza orbitomedial brindado por los criterios de la BANFE-2.

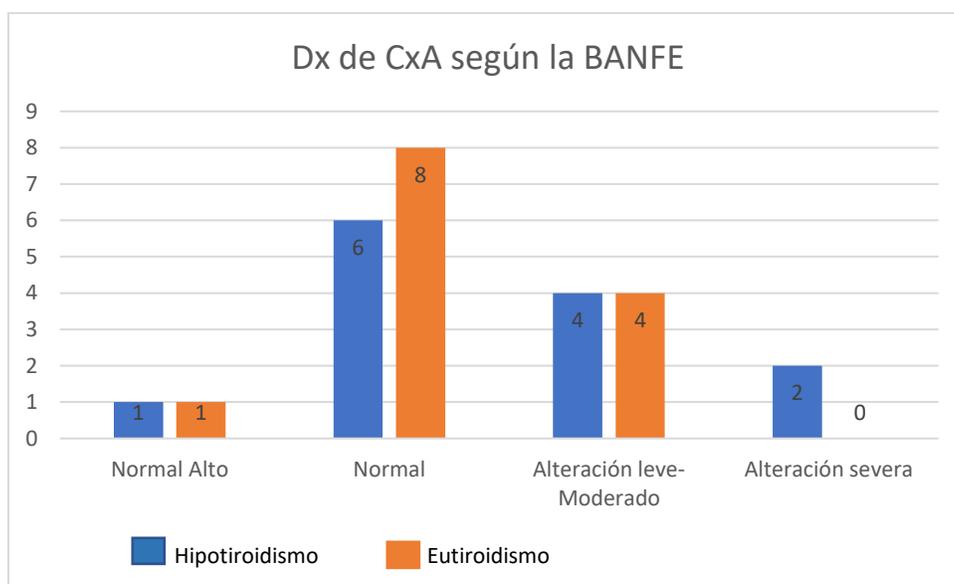


Se muestra la comparación del desempeño y diagnóstico del área orbitomedial de la corteza prefrontal, evaluada con la BANFE, en estado hipotiroideo y eutiroideo.

En la subdivisión **Orbitomedial**, existen cambios en el criterio de clasificación diagnóstico entre las dos etapas evaluadas, se observa un mejor desempeño en la etapa eutiroidea, dado que se observó mejoría en 2 participantes que clasificaron con desempeño normal-alto, cuando antes sólo era 1 el que presentaba esa clasificación. Algo similar fue observado en el criterio de clasificación normal en el cual se observa mejoría en 2 participantes, teniendo así un total de 8 participantes con criterio de clasificación normal cuando en la evaluación hipotiroidea eran sólo 6.

Respecto a los pacientes quienes en la etapa hipotiroidea tuvieron una sospecha de alteración leve-moderada (basándonos en el criterio diagnóstico) de ser 2 los participantes, sólo persistió 1 en ese criterio; de manera similar en la sospecha de alteración severa, en estado hipotiroideo eran 4 los participantes en esta clasificación, mientras que en la evaluación eutiroidea sólo 1 persistió con este criterio.

Gráfica 3- Diagnóstico de la corteza anterior brindada por los criterios de la BANFE-2.

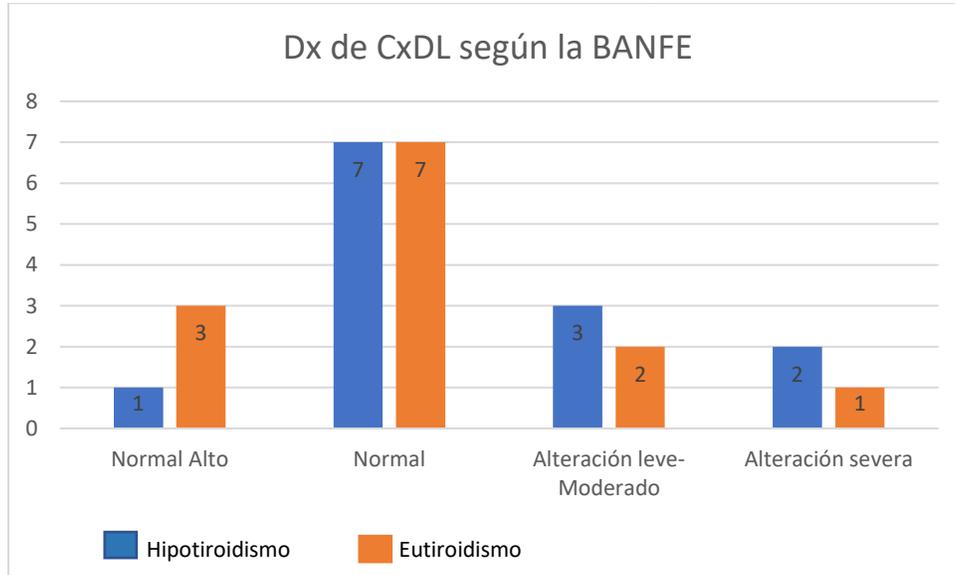


Se muestra la comparación del desempeño y diagnóstico del área anterior de la corteza prefrontal, evaluada con la BANFE, en estado hipotiroideo y eutiroideo.

En las tareas que evalúan las funciones del área **anterior** de la corteza prefrontal, se encontró, según los criterios de clasificación diagnósticos de la BANFE, que la mayoría de los participantes presentaron un desempeño normal, sin embargo la comparación de participantes que pasaron de tener un diagnóstico normal entre la fase hipotiroidea y eutiroidea fue en mejoría, incrementando de ser 6 a 8 los participantes con este tipo de ejecución.

También se observa mejor desempeño al comparar la fase hipotiroidea y eutiroyidea de los pacientes que presentaron una sospecha de alteración severa, disminuyendo de ser 2 los participantes con esta sospecha de alteración severa, a ser 0 participantes con este tipo de sospecha en la segunda evaluación.

Gráfica 4- Diagnóstico de la corteza dorsolateral brindada por los criterios de la BANFE-2.



Se muestra la comparación del desempeño y diagnóstico del área dorsolateral de la corteza dorsolateral, evaluada con la BANFE, en estado hipotiroideo y eutiroyideo.

Por último, en las tareas que evalúan las funciones del área **dorsolateral**, se presenta un aumento en el número de participantes que obtuvieron un desempeño normal alto según el criterio diagnóstico de la BANFE, incrementando de ser sólo 1 en etapa hipotiroidea a ser 3 en la etapa eutiroyidea. En el diagnóstico con desempeño de normalidad, no hubo cambios; más existen decrementos que favorecen el desempeño global en la segunda evaluación de los participantes, es decir que el número de participantes con sospecha de alteración, ya sea leve-moderada o severa, decremento de ser 5 participantes en estado hipotiroideo a solo 3 en estado eutiroyideo.

De manera general, con los **puntajes normalizados en la primera evaluación** realizada se encontraron correlaciones **negativas** entre los puntajes normalizados totales de la corteza prefrontal y la cantidad de tiroxina libre $r(13)=0.23$, $p<0.05$, de igual forma también se mostraron correlaciones **negativas** entre los niveles de triyodotironina totales con los

puntajes normalizados del total de Funciones ejecutivas $r(13)=0.48$, $p<0.05$, o entre los niveles de recaptura de triyodotironina y el puntaje de depresión obtenida por el SCL-90 $r(13)=0.46$, $p<0.05$. Se muestra esto en la **tabla 15** que se encuentra debajo.

Tabla 15- Correlaciones existentes entre las puntuaciones **totales** normalizadas de la corteza prefrontal, niveles séricos e intensidad de síntomas psiquiátricos medidos en la etapa pre (hipotiroidismo).

Variable 1	Variable 2	Significancia bilateral	Coefficiente de correlación
T4 Libre	Puntación total normalizada de Corteza Prefrontal	0.023*	-0.624
T3 Total	Puntación total normalizada de Funciones Ejecutivas	0.048*	-0.557
T3 Recaptura	DEP-SCL90	0.046*	-0.562

T4-Tiroxina, T3-Triyodotironina.

Significancia a 0.05*, Significancia a 0.01**

Por último, en la **tabla 16** se encuentran los **puntajes totales normalizados** de la BANFE en la **segunda evaluación**, es decir en estado eutiroides y se muestran aquellas correlaciones significativas entre estos puntajes, niveles séricos medidos y síntomas psiquiátricos reportados. Entre las correlaciones **positivas** se encuentran el nivel de Obsesiones y compulsiones del SCL-90 correlaciona con los niveles de tiroxina libre $r(13)=0.19$, $p<0.05$, mientras que el puntaje normalizado de la corteza dorsolateral correlaciona con los niveles de hormona estimulante de tiroides $r(13)=0.40$, $p<0.05$.

Las correlaciones **negativas** encontradas fueron ambas con el puntaje total normalizado de la suma de la corteza prefrontal tanto con síntomas de ideación paranoide medidos por el SCL-90 $r(13)=0.07$, $p<0.01$ y los niveles de hostilidad, de igual forma medidos por el SCL-90 $r(13)=0.13$, $p<0.05$.

Tabla 16- Correlaciones existentes entre las puntuaciones totales normalizadas de la corteza prefrontal, niveles séricos e intensidad de síntomas psiquiátricos medidos en la etapa post (eutiroidismo).

Variable 1	Variable 2	Significancia bilateral	Coefficiente de correlación
T4 Libre	OBS-SCL90	0.019*	-0.638
TSH	Puntación total normalizada de Corteza Dorsolateral	0.040*	0.575
PAR-SCL90	Puntación total normalizada de Corteza Prefrontal	0.007**	-0.710
HOS-SCL90	Puntación total normalizada de Corteza Prefrontal	0.013*	-0.664

T4-Tiroxina, OBS-SCL90-Obsesiones y compulsiones, TSH-Hormona estimulante de tiroides, PAR-SCL90-Ideación paranoide, HOS-SCL90-Hostilidad.

Significancia a 0.05*, Significancia a 0.01**

Comparación estadística.

Tras la aplicación de la prueba estadística no paramétrica Wilcoxon, se encontraron diferencias significativas en la ejecución entre evaluaciones de las siguientes tareas de evaluación frontal: Planeación en la tarea de laberintos ($z = -2.692$, $p < 0.01$), perseveraciones diferidas en la prueba de clasificación de cartas ($z = -2.532$, $p < 0.05$), y en la prueba Stroop en la cantidad de puntos totales ($z = -2.536$, $p < 0.05$) y cantidad de errores tipo Stroop ($z = -2.099$, $p < 0.05$), se muestran estos datos en la **tabla 17**.

Tabla 17- Tareas que difieren significativamente tras la aplicación de la prueba estadística de los signos: Wilcoxon.

Tarea comparada	Hipotiroidismo		Eutiroidismo			
	\bar{x}	Desviación Típica	\bar{x}	Desviación Típica	Valor de Z	Significancia bilateral
Laberintos-Planeación	10.30	1.65	8.30	3.03	-2.692	0.007**
CC-Perseveraciones Diferidas	9.69	3.25	11.30	2.56	-2.532	0.011*
Stroop A- Error Tipo Stroop	7.23	4.39	10.69	3.22	-2.536	0.011*
Stroop A- Puntos Totales	6.84	3.31	9.15	3.28	-2.099	0.036*

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Es destacable que las cuatro tareas en las que difirió la ejecución de los participantes corresponden funcionalmente a áreas Dorsolaterales y Orbitomediales; siendo las tareas de planeación de laberintos y las perseveraciones diferidas en la clasificación de cartas aquellas que corresponden al área **dorsolateral**.

Mientras que la tarea Stroop, correspondiente al área **orbitomedial** también presentó diferencias tras la comparación de su ejecución entre estados metabólicos, esto en la cantidad de aciertos totales como en la cantidad de errores tipo Stroop

El único elemento evaluado en el cuál la media de ejecución resultó mejor en la evaluación en estado hipotiroideo, fue en la cantidad de veces que los participantes se quedaban sin salida ($Md = 10.30$) en comparación con la segunda evaluación, en la cual su ejecución decreció ($Md = 8.30$) presentando diferencias estadísticas significativas ($z = -2.692$, $p < 0.01$).

A pesar de ello, la ejecución en estado eutiroideo que presentaron los participantes resultó mejor en comparación con su desempeño en estado hipotiroideo; esto se refleja en la cantidad de perseveraciones diferidas presentadas en la tarea de clasificación de cartas, ya que la media de ejecución en estado eutiroideo ($Md= 11.30$) fue mayor y estadísticamente significativa ($z= -2.532$, $p<0.05$) en comparación con el desempeño en la evaluación hipotiroidea ($Md=9.69$).

Por su parte, la tarea Stroop, la cual corresponde funcionalmente al área orbitomedial de la corteza prefrontal, es la que presenta mejor ejecución en estado eutiroideo ya que presentan menor cantidad de errores tipo Stroop en la segunda evaluación ($Md=10.69$) en comparación con la evaluación hipotiroidea ($Md=7.23$) siendo significativa esta diferencia ($z= -2.099$, $p<0.05$); de igual forma la cantidad de puntos totales en esta misma tarea fueron mayores en el desempeño que tuvieron los participantes en el estado eutiroideo ($Md=9.15$) en comparación con el estado hipotiroideo ($Md=6.84$) resultando significativo de forma estadística ($z= -2.536$, $p<0.05$).

Asociaciones encontradas.

Al realizar las correlaciones de Spearman, se encontraron correlaciones en ambos estados metabólicos evaluados, primeramente, en las **tablas 18 y 19** se presentan las correlaciones encontradas entre puntajes cognitivos normalizados de la BANFE y los niveles séricos tiroideos.

Tabla 18

Correlaciones en estado Hipotiroideo entre puntajes cognitivos normalizados y niveles séricos tiroideos

Medición Sérica Tiroidea	Subprueba	Subdivisión neuroanatómica- funcional	Significancia bilateral	Coefficiente de correlación
T3 Recaptura	Stroop B- Tiempo	Orbitomedial	0.014*	0.659
T3 Total	Stroop B- Error Tipo Stroop	Orbitomedial	0.016*	-0.649
THS	Laberintos- Atravesar	Orbitomedial	0.040*	0.574
T3 Total	Laberintos- Tiempo	Dorsolateral	0.015*	-0.657
T3 Total	Suma- Tiempo	Dorsolateral	0.017*	-0.648
T3 Total	Memoria VisoEspacial-Nivel Máximo	Dorsolateral	0.024*	-0.618
T3 Total	Torre de Hanoi 4- Movimientos	Dorsolateral	0.026*	0.614
T3 Total	Resta 1-Aciertos	Dorsolateral	0.041*	-0.571
T4 Total	Señalamiento autodirigido- Aciertos	Dorsolateral	0.014*	-0.661
T4 Total	Señalamiento autodirigido- Tiempo	Dorsolateral	0.018*	0.642
T4 Total	Fluidez Verbal- Perseveraciones	Dorsolateral	0.023*	0.623
T4 Total	Señalamiento autodirigido- Perseveraciones	Dorsolateral	0.036*	0.584
T4 Libre	Ordenamiento Alfabético-Ensayo 1	Dorsolateral	0.021*	-0.629
T4 Libre	Resta 2-Tiempo	Dorsolateral	0.040*	0.573
T4 Libre	Resta 1-Tiempo	Dorsolateral	0.045*	0.564
T3 Recaptura	Fluidez Verbal-Aciertos	Dorsolateral	0.022*	0.628
T3 Recaptura	Clasificación de Cartas- Perseveraciones	Dorsolateral	0.029*	0.605
T3 Recaptura	Clasificación de Cartas- Tiempo	Dorsolateral	0.042*	0.569
T3 Recaptura	Fluidez Verbal-Aciertos	Dorsolateral	0.022*	0.628

*p<0.05

En la **tabla 18** se aprecia que las tareas del área dorsolateral son las que mayor cantidad de correlaciones presentan (84.21%) aunado al mínimo porcentaje de las tareas orbitomediales que también correlacionaron con niveles séricos tiroideos (15.7%).

En esta evaluación hipotiroidea, diez fueron las tareas que correlacionaron con los niveles séricos tiroideos, las que mayor cantidad de correlaciones presentaron fueron: Señalamiento Autodirigido, Fluidez Verbal y Resta.

De forma endocrina, los niveles de T3 Total fueron los que mayor cantidad de correlaciones presentaron, siendo el 31.57% del total de los niveles séricos.

Tabla 19

Correlaciones en estado Eutiroideo entre puntajes cognitivos normalizados y niveles séricos tiroideos

Medición Sérica Tiroidea	Subprueba	Subdivisión neuroanatómica-funcional	Significancia bilateral	Coefficiente de correlación
T3 Recaptura	Metamemoria-Errores Negativos	Anterior	0.004**	-0.742
T3 Recaptura	Stroop B- Tiempo	Orbitomedial	0.004**	-0.744
T3 Recaptura	Stroop A- Error Tipo Stroop	Orbitomedial	0.034*	-0.589
T3 Total	Torre de Hanoi 4- Tiempo	Dorsolateral	0.009*	0.694
T3 Total	Señalamiento autodirigido-Tiempo	Dorsolateral	0.019*	-0.638
T3 Total	Torre de Hanoi 4- Movimientos	Dorsolateral	0.020*	0.633
T3 Recaptura	Resta 2-Aciertos	Dorsolateral	0.007**	-0.710
T3 Recaptura	Fluidez Verbal-Aciertos	Dorsolateral	0.029*	-0.605
THS	Fluidez Verbal-Aciertos	Dorsolateral	0.006**	0.718

*p<0.05

**p<0.01

En la **tabla 19** se aprecia que las tareas del área dorsolateral al igual que en la evaluación en estado hipotiroideo, son las que mayor cantidad de correlaciones presentan (66.66%) seguidas de las correlaciones de la corteza orbitomedial (22.22%) y la anterior (11.11%).

En esta evaluación hipotiroidea, fueron seis las tareas que correlacionaron con los niveles séricos tiroideos; siendo la tarea Stroop, la Torre de Hanoi y la tarea de Fluidez Verbal las que más correlacionaron con los niveles hormonales tiroideos.

Los niveles de T3 Total y los niveles de T3 Recaptura, son los que correlacionan de mayor forma (88%) con las tres subdivisiones neuroanatómicas de la corteza prefrontal.

Ahora bien, se muestran las correlaciones existentes entre los puntajes normalizados de la BANFE y la intensidad de síntomas psiquiátricos medidos con el SCL-90. Primeramente en la **tabla 20** se muestran las asociaciones encontradas en estado hipotiroideo, mientras que en la **tabla 21** se aprecian estas correlaciones en la segunda evaluación, es decir en estado eutiroideo.

Tabla 20

Correlaciones en estado Hipotiroideo entre puntajes cognitivos normalizados e intensidad de sintomatología psiquiátrica

Síntomas psiquiátricos (SCL-90)	Subprueba	Subdivisión neuroanatómica-funcional	Significancia bilateral	Coefficiente de correlación
Paranoide-SCL90	Juego de Cartas-Porcentaje de Riesgo	Orbitomedial	0.021*	-0.631
Psicosisismo-SCL90	Juego de Cartas-Porcentaje de Riesgo	Orbitomedial	0.040*	-0.573
Sensitividad-SCL90	Stroop A-Puntuación Total	Orbitomedial	0.043*	0.569
Sensitividad-SCL90	Stroop B-Tiempo	Orbitomedial	0.049*	-0.556
Ansiedad-SCL90	Resta 1-Aciertos	Dorsolateral	0.010*	-0.680
Ansiedad-SCL90	Clasificación de Cartas-Tiempo	Dorsolateral	0.023*	-0.622
Ansiedad-SCL90	Clasificación de Cartas-Perseveraciones Diferidas	Dorsolateral	0.049*	-0.555
Ansiedad-SCL90	Torre de Hanoi 4-Movimientos	Dorsolateral	0.049*	0.554
Somatizaciones-SCL90	Resta 1-Aciertos	Dorsolateral	0.012*	-0.669
Somatizaciones-SCL90	Clasificación de Cartas-Tiempo	Dorsolateral	0.023*	-0.624
Somatizaciones-SCL90	Torre de Hanoi 4-Movimientos	Dorsolateral	0.031*	0.597
Somatizaciones-SCL90	Clasificación de Cartas-Perseveraciones Diferidas	Dorsolateral	0.044*	-0.566
Depresión-SCL90	Clasificación de Cartas-Tiempo	Dorsolateral	0.029*	-0.604
Paranoide-SCL90	Torre de Hanoi 3-Movimientos	Dorsolateral	0.036*	0.585

*p<0.05

En la **tabla 20** se aprecian las correlaciones existentes entre los puntajes cognitivos normalizados y la intensidad de síntomas psiquiátricos, de igual forma que en las tablas anteriores, la corteza prefrontal dorsolateral es la que presenta mayor cantidad de correlaciones (71.42%) mientras que la corteza orbitomedial (28.57%) completa la cantidad de correlaciones encontradas en este estado hipotiroideo.

Con respecto a las tareas (durante la evaluación hipotiroidea) que mayor cantidad de correlaciones con respecto a la intensidad de síntomas psiquiátricos fueron: clasificación de cartas (35.71%) y Torre de Hanoi (21.42%)

Mientras que la intensidad de síntomas psiquiátricos como: ansiedad y somatizaciones representaron el 57.14% de correlaciones existentes, cabe destacar que todas ellas con respecto a tareas que se relacionan funcionalmente con la corteza prefrontal dorsolateral.

Tabla 21

Correlaciones en estado Eutiroideo entre puntajes cognitivos normalizados e intensidad de sintomatología psiquiátrica

Síntomas psiquiátricos (SCL-90)	Subprueba	Subdivisión neuroanatómica-funcional	Significancia bilateral	Coefficiente de correlación
Ansiedad-SCL90	Refranes-Tiempo	Anterior	0.033*	-0.593
IGS-SCL90	Refranes-Aciertos	Anterior	0.047*	-0.559
Hostilidad-SCL90	Stroop A-Puntuación Total	Orbitomedial	0.006*	0.712
Depresión-SCL90	Stroop B-Errores Tipo Stroop	Orbitomedial	0.032*	0.594
Paranoide-SCL90	Señalamiento autodirigido-Perseveraciones	Dorsolateral	0.007*	-0.710
Paranoide-SCL90	Torre de Hanoi 3-Movimientos	Dorsolateral	0.049*	0.555
IGS-SCL90	Señalamiento autodirigido-Perseveraciones	Dorsolateral	0.000**	-0.832
Fobias-SCL90	Señalamiento autodirigido-Perseveraciones	Dorsolateral	0.001**	-0.796
Ansiedad-SCL90	Señalamiento autodirigido-Perseveraciones	Dorsolateral	0.002**	-0.763
Hostilidad-SCL90	Señalamiento autodirigido-Perseveraciones	Dorsolateral	0.003**	-0.754
Sensitividad-SCL90	Señalamiento autodirigido-Perseveraciones	Dorsolateral	0.010*	-0.684
Depresión-SCL90	Señalamiento autodirigido-Perseveraciones	Dorsolateral	0.012*	-0.669
Somatizaciones-SCL90	Señalamiento autodirigido-Perseveraciones	Dorsolateral	0.016*	-0.653
Obsesiones-SCL90	Señalamiento autodirigido-Perseveraciones	Dorsolateral	0.045*	-0.562

*p<0.05

**p<0.01

En la **tabla 21** se muestran las correlaciones existentes entre los puntajes cognitivos normalizados y la intensidad de síntomas psiquiátricos durante la evaluación en estado eutiroideo, es apreciable que la porción dorsolateral (71.42%) es la que nuevamente mayor cantidad de correlaciones presentan, seguida de la corteza orbitomedial (14.28%) y anterior (14.28%), respectivamente.

La tarea evaluada en estado eutiroideo que correlacionó de mayor forma con la intensidad de síntomas psiquiátricos fueron la cantidad de perseveraciones en la tarea de señalamiento autodirigido con un 64.28%.

Con respecto a la intensidad de síntomas psiquiátricos, ansiedad e ideación paranoide representaron el 28.56% en conjunto; siendo estos los síntomas que más se correlacionaron con la ejecución de las tareas frontales.

Por último, en la **tabla 22** y **tabla 23**, se presentan las correlaciones existentes entre los niveles séricos tiroideos y la intensidad de síntomas psiquiátricos, en las evaluaciones en estado hipotiroideo y eutiroideo de forma respectiva.

Tabla 22

Correlaciones en estado Hipotiroideo entre niveles séricos tiroideos e intensidad de sintomatología psiquiátrica

Medición Sérica Tiroidea	Síntomas psiquiátricos (SCL-90)	Significancia bilateral	Coefficiente de correlación
T3 Recaptura	Depresión-SCL90	0.046*	-0.562

*p<0.05

Tabla 23

Correlaciones en estado Eutiroideo entre niveles séricos tiroideos e intensidad de sintomatología psiquiátrica

Medición Sérica Tiroidea	Síntomas psiquiátricos (SCL-90)	Significancia bilateral	Coefficiente de correlación
T4 Libre	Obsesiones-SCL90	0.019*	-0.638

*p<0.05

Únicamente se encontraron dos correlaciones significativas, la primera, en estado hipotiroideo que relaciona los niveles de Recaptura de T3 con los niveles de Depresión dados por el SCL-90.

Mientras que en estado Eutiroideo se encontró que los niveles de T4 Libre correlacionaron con la intensidad de síntomas Obsesivos-Compulsivos que se registraron en el SCL-90.

Discusión.

Las hormonas tiroideas tienen múltiples efectos en el sistema nervioso central y es ampliamente reconocido que afecciones en el estado anímico y la cognición frecuentemente son generados por esta asociación de problemas metabólicos en el cerebro, el cerebro es cambiante y dinámico por lo que actividades mentales pueden beneficiar el repertorio cognitivo (Diamond, 2011) aunque en caso contrario el efecto que tienen las hormonas tiroideas sobre el cerebro resulta perjudicante ya que estas inducen daño oxidativo (Hogervorst, Huppert, Matthews, & Brayne, 2008) y simultáneamente reduce los niveles de enzima antioxidante defensiva lo cual puede incrementar la neurodegeneración, asimismo el declive cognitivo es paralelo al declive en las hormonas que incluye los ejes somatotrófico, gonadotrófico y tirotrófico (Quinlan et al., 2010)

Aunque en el entendimiento de la ciencia básica y con el uso de técnicas de investigación que se generan con el paso del tiempo, la comprensión que se tiene sobre la función de la hormona tiroidea en el cerebro adulto aún necesita ser esclarecida (Bauer et al., 2008; Desouza et al., 2005) así como los mecanismos por los cuales el hipertiroidismo afecta de forma negativa a la cognición, siguen siendo inciertos (Ceresini et al., 2009) aunado a que tanto las evaluaciones clínicas y de investigación básica de los lóbulos frontales siguen siendo un reto (Alexander & Stuss, 2000)

De tal manera el objetivo principal de esta investigación radicó en conocer si diferencias en el desempeño de las funciones ejecutivas, niveles séricos y la intensidad de síntomas psiquiátricos de los pacientes con carcinoma tiroideo en dos estados metabólicos: hipotiroidismo inducido y eutiroidismo. Partiendo de lo anterior, tras analizar el desempeño en las evaluaciones neuropsicológicas ahora se describen los cambios significativos entre las evaluaciones según la división neuroanatómica-funcional de la corteza frontal.

Corteza Prefrontal Anterior

Es destacable que en la literatura científica no se ha reportado cambio o alteración alguna con respecto a esta porción de la corteza prefrontal, no se encontró diferencia alguna entre las ejecuciones de las tareas frontales que funcionalmente se relacionan con la corteza prefrontal anterior.

En la literatura científica existente, no hay reportes que presenten correlaciones de niveles séricos, síntomas psiquiátricos y tareas que evalúen la parte anterior de la corteza prefrontal, más en esta investigación se encontró que esta parte de la corteza frontal fue la que menor cantidad de correlaciones se encontraron, únicamente fue una en la evaluación **eutiroides** entre los niveles de Recaptura de T3 y los Errores Negativos en la tarea de Metamemoria.

Por su parte las intensidades de síntomas psiquiátricos que se correlacionaron con la tarea de Refranes, tanto en tiempo como en aciertos fueron los niveles de Ansiedad y el Índice Global Sintomático, esto nuevamente durante la evaluación en estado **eutiroideo**.

Corteza Prefrontal Orbitomedial

En la parte Orbitomedial, Burmeister et al. (2001) en sus investigaciones, encontró que los pacientes hipotiroideos presentaron mayor dificultad en la recuperación de listas de palabras.

Las investigaciones existentes son con grupos diferentes de comparación al nuestro, por ejemplo Perez-Lobato et al. (2014) realizó una investigación en niños normotípicos, que si bien no es una muestra comparable directa con la nuestra por factores de desarrollo, es funcional la información como marco referencial a nuestra investigación.

Entonces Perez (2014) realizó una comparativa en torno a los niveles séricos tiroideos que los niños presentaban y los correlacionó con evaluaciones de inteligencia y algunos aspectos neuropsicológicos; encontrando así que los niños con TSH elevada presentaban un peor desempeño en comprensión y evocación de la información; en esta investigación encontramos que los niveles de TSH se asociaron con la cantidad de veces que se atravesaban los laberintos durante la ejecución **hipotiroidea**.

En este mismo estudio de Perez se encontró correlación positiva entre niveles de tiroxina libre (T4L) con el proceso atencional mientras que la T4L correlacionó negativamente con aspectos de impulsividad; aspecto en el cual nuestra investigación difiere ya que cuando los participantes tienen T4L elevada (en estado hipotiroideo) su impulsividad de igual forma aumenta, esto no es un aspecto medible de forma directa a través de alguna prueba, más es observable en el decremento de tiempo ante la realización de las tareas y de forma cualitativa en el trazo en la realización de laberintos.

Lo que se reporta de mayor forma es la tarea Stroop, de la cual en las investigaciones de (Burmeister et al., 2001; Münte et al., 2004; van Boxtel et al., 2004; Constant et al., 2005; Quinlan et al., 2010; Grigorova & Sherwin, 2012; Perez-Lobato et al., 2014; Hu et al., 2016) no se reportan cambios, afección o correlaciones con aspectos metabólicos o psiquiátricos; en este estudio encontramos correlación positiva entre los niveles de Recaptura de T3 con el tiempo en la realización de la tarea Stroop en su versión B y correlación negativa entre los niveles de T3 Totales con la cantidad de Errores Tipo Stroop en la versión ya mencionada, esto en la evaluación **hipotiroidea**.

Jorde et al. (2006) es quien menciona que los niveles de tiroxina se asocian positivamente con el desempeño de la prueba Stroop, más no se encontró esa asociación en esta investigación, lo que se encontró fue que en estado **eutiroides** existe correlación negativa entre los niveles de Recaptura de T3 y el tiempo de ejecución en la tarea Stroop B; y nuevamente estos niveles de Recaptura correlacionando negativamente con la cantidad de Errores Tipo Stroop ahora en la versión A de la tarea.

En un estudio comparativo de Yin et al. (2013) entre dos grupos, uno con hipotiroidismo subclínico (HSC) antes del tratamiento sustitutivo con levotiroxina y ese mismo grupo pero después del tratamiento, comparados con pacientes en estado eutiroides, encontraron que no había diferencia en la escala de inteligencia Wechsler en ninguna de las comparativas entre grupos, es necesario esclarecer en este punto de la discusión que el uso de pruebas neuropsicológicas es nulo en evaluaciones que se vinculan con procesos metabólicos, y se realizan generalizaciones inexactas tras la aplicación de pruebas de inteligencia.

Más en esta investigación con enfoque neuropsicológico, se encontraron diferencias en la ejecución de la tarea Stroop A en la cantidad de Errores Tipo Stroop que cometían los participantes en estado hipotiroideo comparados con su ejecución en estado eutiroides, la cual mejoró, ya que existe un decremento en la cantidad de este tipo de Errores, mejorando así su desempeño.

De igual forma en la cantidad de puntos totales obtenidos en el Stroop A, durante la evaluación eutiroides se aprecia un mejor desempeño en comparativa con su ejecución en estado hipotiroideo, resultando estadísticamente significativas ambas diferencias en la ejecución.

Constant et al. (2005) por su parte reporta que los pacientes en estado eutiroides presentan mayores índices de depresión comparado con pacientes hipotiroideos, aspecto que en nuestra investigación difiere ya que se encontró tendencia de mayores índices de depresión en estado **eutiroides**, más estos datos no resultan significativos estadísticamente.

Aunado a ello encontramos que la ya mencionada prueba Stroop correlacionó con niveles de sensibilidad reportados con el SCL-90, tanto en la puntuación total como en los tiempos de ejecución, esto en estado **hipotiroideo** es decir a mayor sensibilidad mayor puntuación en el Stroop A, mientras que inversamente se encontró que a mayor sensibilidad menor el tiempo de ejecución en el Stroop B.

De modo similar, en la evaluación **eutiroides** se encontró nuevamente correlación de las versiones de la tarea Stroop con niveles de hostilidad y depresión, ambas correlaciones positivas, en otras palabras, a mayor sintomatología de hostilidad mayor puntuación total en el Stroop A, mientras que a mayor nivel indicativo de depresión, mayor cantidad de Errores Tipo Stroop en la versión B de la tarea.

Corteza Prefrontal Dorsolateral

Resulta interesante como en la literatura se presenta poca investigación respecto a la evaluación de la corteza más desarrollada e importante de la corteza frontal, la porción dorsolateral, ejemplo de ello es el estudio realizado por (Botella-Carretero et al., 2003) en el cual tras la aplicación de tareas como sustitución de símbolos o retención de dígitos, a mujeres con Cáncer tiroideo diferencial comparado con un grupo control, no se observaron diferencias entre el desempeño presentado ni en la calidad de vida de los participantes, lo más relevante de tal estudio radica en la correlación positiva existente entre niveles de TSH y tiempos de reacción; lo cual es similar a la ejecución de tareas cronometradas en la batería de funciones ejecutivas, se encontró que en la evaluación en estado **hipotiroideo** las tareas de laberintos y suma correlacionaron negativamente con niveles de T3 total, es decir que a mayor cantidad de niveles séricos menor tiempo en la resolución de las tareas.

Grigороva & Sherwin (2012) en su estudio con mujeres eutiroides encontró que existe correlación inversa entre niveles elevados de T3 libre (dentro del rango de normalidad) y velocidad de procesamiento en la Torre de Londres y el Trial Making test, similarmente en esta investigación se encontró en estado **eutiroides** que el tiempo de ejecución de la Torre de Hanoi correlacionó positivamente con los niveles de T3 Total e inversamente con la tarea de señalamiento autodirigido.

Por otra parte, los niveles de T4 libre en la medición **eutiroides** presentan correlación positiva con los tiempos de ejecución en la tarea de resta en ambas versiones, es decir que a menor cantidad de T4 libre implica menor tiempo en la realización de estas tareas cronometradas.

Tras el análisis estadístico que se realizó para esta investigación, se encontró que el desempeño de los participantes entre evaluaciones difiere, principalmente en tareas que funcionalmente corresponden a la corteza prefrontal dorsolateral y orbitomedial, siendo estas: Laberintos, Clasificación de Cartas y Stroop. De manera que durante el estado **hipotiroideo** los participantes presentan una mejor planeación en la tarea de laberintos en comparativa con su ejecución en estado eutiroideo; mientras tanto la cantidad de perseveraciones diferidas en la clasificación de cartas que mostraron los participantes en estado **eutiroideo** decrementaron en comparación con su ejecución hipotiroidea, presentando así menor cantidad de este tipo de perseveraciones, las cuales, resultan significativas tras el análisis estadístico.

Schraml, Goslar, Baxter, & Beason-Held (2011) realizaron la investigación con mayor proximidad a la nuestra, ya que evaluaron a 11 pacientes con tiroidectomía en estado hipotiroideo y después del tratamiento de reemplazo, estos pareados con 11 controles. Encontrando que los pacientes con tiroidectomía se presentaban más depresivos (en comparación a los controles) de acuerdo con el inventario de depresión de Beck; a su vez se encontró que existe correlación negativa entre los niveles de TSH con el desempeño en pruebas de memoria y fluidez verbal, más ellos no reportan correlaciones entre las pruebas cognitivas y puntajes de ansiedad o depresión, aspecto que en esta investigación se tomó en cuenta y reporta en a continuación.

En el análisis correlacional se encontró que, en la sintomatología psiquiátrica, los niveles de ansiedad, somatización e índice paranoide presentaban mayor frecuencia de correlaciones, clasificación de cartas (en estado **hipotiroideo**) y señalamiento autodirigido (en **eutiroidismo**)

Primeramente, con la clasificación de cartas en estado **hipotiroideo**, se encontró correlación negativa con la intensidad de síntomas psiquiátricos como: ansiedad, somatización y depresión; es decir que, a mayor intensidad de ansiedad y somatización, los participantes ejecutaban con menor tiempo la tarea de clasificación de cartas y a su vez presentan menor cantidad de perseveraciones diferidas.

Mientras que la intensidad del síntoma depresivo correlacionó de igual forma (negativamente) con el tiempo de ejecución en la tarea de clasificación de cartas, por lo que a menor nivel depresivo mayor tiempo en la realización de la tarea.

En estado **eutiroideo** se había mencionado anteriormente que la tarea de señalamiento autodirigido había sido aquella que más correlaciones había presentado, estas correlaciones fueron negativas y significativas a valor de $p < 0.01$ con respecto al Índice General Sintomático,

Fobias, Ansiedad- y Hostilidad, es decir que a mayor intensidad de estos síntomas psiquiátricos se presentaron menor cantidad de perseveraciones.

Bono, Fancellu, Blandini, Santoro, & Mauri (2004) menciona en su estudio que los pacientes evaluados seis meses después del tratamiento sustitutivo con tiroxina presentan correlación positiva entre los niveles decrementados de TSH con los puntajes de síntomas depresivos evaluados con la escala de depresión de Hamilton. Fueron mejores los tiempos de reacción auditiva en los pacientes en estado eutiroideo evaluados por Baldini et al. (2009) más no encontraron correlaciones entre la intensidad de síntomas de depresión o ansiedad con las séricas tiroideas. Mientras que en esta investigación se encontraron un par de correlaciones entre los niveles séricos y la intensidad de sintomatología psiquiátrica: En estado **hipotiroideo** se encontró correlación negativa entre sintomatología depresiva y niveles de Recaptura de T3. Mientras que en estado **eutiroideo** se encontró que es inversa la correlación entre sintomatología obsesiva y cantidad de T4 libre registrada.

A lo largo de los años, han sido pocas las investigaciones que han tratado de relacionar directamente las variables aquí consideradas, como el estudio llevado a cabo por Kramer, von Muhlen, Kritz-Silverstein, & Barrett-Connor (2009) el cual es un estudio de seguimiento y comparativo entre pacientes hipotiroideos y eutiroideos no encontraron diferencias significativas entre los puntajes de pruebas cognitivas entre ambos grupos más su conclusión, a pesar de mencionar que esta no es generalizable, menciona que el tratamiento sustitutivo con levotiroxina no tiene implicaciones en el estado cognitivo o anímico, esto en adultos mayores con alta escolaridad, lo cual parcialmente coincide con nuestra investigación ya que las diferencias cognitivas presentadas entre ejecuciones es estadísticamente mínima, más clínicamente notable.

Otro ejemplo de este tipo de investigaciones es la realizada por Münte et al. (2004) el cual realizó una investigación de suma importancia ya que evaluó a pacientes que presentaban cáncer tiroideo, antes del tratamiento sustitutivo y después en estado hipotiroideo, encontrando que los participantes en estado hipotiroideo presentaban decremento en el desempeño de las pruebas de atención, retención, de aprendizaje verbal y memoria, más no encontraron correlaciones entre las evaluaciones cognitivas y las mediciones de niveles séricos, lo cual nuevamente coincide con el decremento de ejecución en tareas evaluadas en estado hipotiroideo, más en esta investigación sí se presentan correlaciones entre niveles séricos, puntuaciones de ejecución cognitiva e incluso intensidad de sintomatología psiquiátrica.

Es necesario tener en cuenta, ante la realización de investigaciones futuras, que existen propuestas de símil patológico desde una perspectiva cognitivo-funcional como las que presenta Moon et al. (2014) en la cual encontró que niveles de TSH bajos, pero dentro de

rangos normales, en pacientes eutiroideos de edad adulta, pueden ser factor predictor de afección cognitiva, o las propuestas de Hu, Wang, Guo, Cheng, & Chen (2016) donde encontraron que los pacientes con bajos niveles de TSH tienen mayor riesgo de presentar enfermedad de Alzheimer a lo largo de los años.

Una vez presentados estos datos se corrobora y comprueban las hipótesis antedichas, rechazando así las hipótesis nulas y comprobando que efectivamente existe correlación entre los niveles séricos con los puntajes de funcionamiento ejecutivo y que también existe correlación entre la intensidad de los síntomas psiquiátricos con los puntajes de funcionamiento ejecutivo en ambos estados metabólicos evaluados: hipotiroidismo inducido y eutiroidismo.

Es importante tomar en cuenta las limitantes de la investigación, ya que los procesos evaluados per se, implican tomar con cautela las evaluaciones y resultados encontrados, primeramente en la parte cognitiva y más específicamente en las funciones ejecutivas Stuss y Alexander (2000) resumen en cinco puntos las principales limitaciones de las investigaciones sobre las FE:

- 1- Los pacientes no siempre presentan lesiones frontales
- 2-Una inexistente delimitación de las FE
- 3- la distinción entre procesos automáticos y procesos controlados no explica la complejidad de los mecanismos de control
- 4- la distinción entre tareas simples y tareas complejas no explica la diferencia de las funciones y la distinción de áreas corticales
- 5-El papel del lóbulo frontal se encuentra relacionado con el comportamiento afectivo y emocional (Hamdan & Pereira, 2009).

El uso de distintos niveles de análisis en los resultados de las baterías neuropsicológicas aplicadas resulta importante ya que mediante la evaluación clínica cuantitativa se recolecta información específica y de forma clara se pueden analizar el tipo de aciertos o errores, pero sobre todo la forma de realización de estos; por su parte el análisis cuantitativo mediante la aplicación de pruebas neuropsicológicas estandarizadas cuenta una fiabilidad estadística comprobada, tomando en cuenta las puntuaciones obtenidas para categorizar a la persona en un rango normal/deficitario y evalúa los factores necesarios para la realización de una tarea (León-carrión, 2002) aunado a la necesidad de que tanto la aplicación y replicación requiere de personal entrenado (Almeida et al., 2007)

Las diferencias metodológicas entre estudios, incluyendo la población diferente y el diseño, no permiten realizar una comparación directa y puede explicar las discrepancias entre los hallazgos por lo que es necesario seleccionar métodos de evaluación neuropsicológica que sean sensitivos a los procesos relacionados con la corteza prefrontal para llevar a cabo nuevas investigaciones que vinculan el estado tiroideo con la cognición (Grigorova & Sherwin, 2012)

La relación teórica existente entre la parte social, cognitiva y de las neurociencias es la formulación conjunta de un mejor entendimiento de las FE y de cómo los problemas y manifestaciones de estos se ven afectadas por el contexto y la cultura. La integración de estos factores es importante para el desarrollo de pruebas neuropsicológicas y particularmente de aquellas que evalúen FE (Chan et al., 2008)

Conclusión.

En esta nuestra investigación se encontró información relevante respecto al desempeño cognitivo que presentan los pacientes ya que es apreciable en el diagnóstico clínico general brindado por la BANFE, como es que en la evaluación en estado eutiroideo los participantes presentan un mejor desempeño en comparación con el desempeño en estado hipotiroideo.

Las tareas relacionadas con el área dorsolateral son las que mayor cantidad de diferencias presentan en ejecución, seguidas de las tareas vinculadas con el área orbitomedial, tanto en los puntajes generales de la prueba, así como en tareas específicas. También la subdivisión dorsolateral es la que mayor cantidad de correlaciones presentó, esto tanto con mediciones séricas tiroideas, así como con la intensidad de síntomas psiquiátricos, en ambos estados metabólicos evaluados.

El área anterior de la corteza prefrontal es la que menor cantidad de diferencias en ejecución de la batería de evaluación frontal presenta, así como el área que menor cantidad de correlaciones tanto en estado hipotiroideo y eutiroideo mostró.

Resulta una investigación precursora importante para tener una perspectiva de cómo cambia la ejecución en tareas neuropsicológicas el mismo paciente, en diferentes etapas metabólicas, esto para tener un perfil neuropsicológico característico de estos pacientes y poder brindar un monitoreo cognitivo de forma preventiva, esto para beneficiar la calidad de vida del paciente y su familia.

Consideraciones futuras y limitaciones.

Es necesario tener una evaluación neuropsicológica, medición sérica tiroidea y medición de la intensidad de síntomas psiquiátricos antes de la inducción al estado hipotiroideo, es decir datos precedentes al cambio metabólico (pre-tratamiento), durante el cambio metabólico inducido (peri-tratamiento) y después de la sustitución con levotiroxina (post-tratamiento).

Con la obtención de datos anteriormente sugeridos, comparar las evaluaciones neuropsicológicas: antes de la inducción hipotiroidea, durante el estado inducido y en su regularización hormonal (eutiroidismo), esto para conocer si el cambio mostrado en la evaluación tras la sustitución hormonal corresponde a mejoría, mantenimiento o decremento cognitivo en comparación con el estado eutiroides previo a la inducción hipotiroidea.

Se sugiere también complementar y realizar esta investigación con un número muestral incrementado para posteriormente llevar a cabo la aplicación de pruebas estadísticas paramétricas como T de Student.

Será necesario considerar que las diferencias en ejecución podrían relacionarse con posibles cambios e interacciones en la neurotransmisión cerebral y de ser posible, contar con indicadores de las mismas.

Se propone la realización de una investigación neuropsicológica enfocada en aspectos cognitivos básicos como atención y memoria, inclusive evaluaciones que se enfoquen en tareas relacionadas a integración visoespacial y memoria de recuperación.

Es necesario también evaluar aspectos como calidad de vida o grado de independencia en el paciente, esto para tener una comprensión más completa del proceso de salud-enfermedad por el cual atraviesa el paciente, ya que al considerar estos factores se tendría una perspectiva más holística y complementaría a la investigación presente.

Referencias

- Akintola, A. A., Jansen, S. W., van Bodegom, D., van der Grond, J., Westendorp, R. G., de Craen, A. J. M., & van Heemst, D. (2015). Subclinical hypothyroidism and cognitive function in people over 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *7*.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00150>
- Alexander, M. P., & Stuss, D. T. (2000). Disorders of Frontal Lobe Functioning. *Seminars in Neurology*, *20*(4).
- Almandoz, J. P., & Gharib, H. (2012). Hypothyroidism: Etiology, Diagnosis, and Management. *Medical Clinics of North America*, *96*(2), 203–221. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.01.005>
- Almeida, C., Vaisman, M., Costa, A. J. L., Reis, F. A., Reuters, V., Teixeira, P., ... Brasil, M. A. (2007). Are neuropsychological changes relevant in subclinical hypothyroidism? *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, *51*(4), 606–611.
- Alvarez, J. A., & Emory, E. (2006). Executive Function and the Frontal Lobes: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology Review*, *16*(1), 17–42. <https://doi.org/10.1007/s11065-006-9002-x>
- Anderson, P. J. (2002). Assessment and Development of Executive Function (EF) During Childhood. *Child Neuropsychology*, *8*(2), 71–82. <https://doi.org/10.1076/chin.8.2.71.8724>
- Anderson, P. J., & Reidy, N. (2012). Assessing Executive Function in Preschoolers. *Neuropsychology Review*, *22*(4), 345–360. <https://doi.org/10.1007/s11065-012-9220-3>
- Andersson, M., Takkouche, B., Egli, I., Allen, H. E., & Benoist, B. de. (2005). Current global iodine status and progress over the last decade towards the elimination of iodine deficiency. *Bulletin of the World Health Organization*, *83*(7), 518–525.
- Anguiano, B. (2010). FUNCIONES TIROIDEAS Y EXTRA-TIROIDEAS DEL YODO. *MENSAJE BIOQUÍMICO*, *34*. Retrieved from
http://bq.unam.mx/wikidep/uploads/MensajeBioquimico/Mensaje_Bioq10v34p093-100_BrendaAnguiano2010.pdf

- Anjana, Y., Tandon, O. P., Vaney, N., & Madhu, S. V. (2008). Cognitive Status in Hypothyroid Female Patients: Event-Related Evoked Potential Study. *Neuroendocrinology*, *88*(1), 59–66.
<https://doi.org/10.1159/000117713>
- Ares Segura, S., Quero Jiménez, J., & Morreale de Escobar, G. (2009). Enfermedades frecuentes del tiroides en la infancia. *Pediatría Atención Primaria*, *11*, 173–204.
- Arnsten, A. F. T., & Robbins, T. W. (2002). In D. T. Stuss & R. T. Knight (Eds.), *Principles of frontal lobe function*. Oxford ; New York: Oxford University Press.
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*(4), 170–177. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.02.010>
- Asher, A., & Myers, J. S. (2015). The effect of cancer treatment on cognitive function. *Clin Adv Hematol Oncol*, *13*(7), 441–450.
- Askren, M. K., Jung, M., Berman, M. G., Zhang, M., Therrien, B., Peltier, S., ... Cimprich, B. (2014). Neuromarkers of fatigue and cognitive complaints following chemotherapy for breast cancer: a prospective fMRI investigation. *Breast Cancer Research and Treatment*, *147*(2), 445–455.
<https://doi.org/10.1007/s10549-014-3092-6>
- Aslan, S., Ersoy, R., Kuruoglu, A. C., Karakoc, A., & Cakir, N. (2005). Psychiatric symptoms and diagnoses in thyroid disorders: a cross-sectional study. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, *9*(3), 187–192. <https://doi.org/10.1080/13651500510029129>
- Badgaiyan, R. D., & Posner, M. I. (1997). Time course of cortical activations in implicit and explicit recall. *Journal of Neuroscience*, *17*(12), 4904–4913.
- Badre, D. (2008). Cognitive control, hierarchy, and the rostro–caudal organization of the frontal lobes. *Trends in Cognitive Sciences*, *12*(5), 193–200. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.02.004>
- Baldini, M., Colasanti, A., Orsatti, A., Airaghi, L., Mauri, M. C., & Cappellini, M. D. (2009). Neuropsychological functions and metabolic aspects in subclinical hypothyroidism: The effects of l-thyroxine. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *33*(5), 854–859.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.04.009>
- Baldini, M., Vita, A., Maur, M. C., Amodeil, V., Carrisi, M., Bravin, S., ... Carrisi, M. (1997). Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism, *2*, 925–935.

- Barea, I. T., Blanco, M. C., Sánchez, C. C., & Aguilar-Diosdado, M. (2012). Hipotiroidismo. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, *11*(14), 819–826.
- Barradas Correa, M. S. (2013). *Factores perinatales y de historia familiar asociados al trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños de la región central venezolana*. Universidad Complutense de Madrid. Retrieved from <http://eprints.sim.ucm.es/19993/>
- Bauer, M., Goetz, T., Glenn, T., & Whybrow, P. C. (2008a). The Thyroid-Brain Interaction in Thyroid Disorders and Mood Disorders. *Journal of Neuroendocrinology*, *20*(10), 1101–1114. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01774.x>
- Bauer, M., Goetz, T., Glenn, T., & Whybrow, P. C. (2008b). The Thyroid-Brain Interaction in Thyroid Disorders and Mood Disorders. *Journal of Neuroendocrinology*, *20*(10), 1101–1114. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01774.x>
- Bausela Herreras, E. (2014). Funciones ejecutivas: nociones del desarrollo desde una perspectiva neuropsicológica. *Acción Psicológica*, *11*(1), 21–34.
- Bechara, A. (2004). The role of emotion in decision-making: Evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain and Cognition*, *55*(1), 30–40. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2003.04.001>
- Bechara, A., & Damasio, A. R. (2005). The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Games and Economic Behavior*, *52*(2), 336–372. <https://doi.org/10.1016/j.geb.2004.06.010>
- Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *10*(3), 295–307. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.295>
- Bégin, M. E., Langlois, M. F., Lorrain, D., & Cunnane, S. C. (2008). Thyroid Function and Cognition during Aging. *Current Gerontology and Geriatrics Research*, *2008*, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2008/474868>
- Bellebaum, C., & Daum, I. (2007). Cerebellar involvement in executive control. *The Cerebellum*, *6*(3), 184–192. <https://doi.org/10.1080/14734220601169707>
- Berman, M. E., Tracy, J. I., & Coccaro, E. F. (1997). The serotonin hypothesis of aggression revisited. *Clinical Psychology Review*, *17*(6), 651–665. [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(97\)00039-1](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(97)00039-1)

- Berridge, C. W., & Arnsten, A. F. (2015). Catecholamine mechanisms in the prefrontal cortex: proven strategies for enhancing higher cognitive function. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 4, 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.01.002>
- Bestard, B., Soria Dorado, M. a., Piédrola Maroto, G., & Hidalgo Tenorio, M. C. (2003). Manifestaciones psiquiátricas secundarias a las principales enfermedades endocrinológicas. *Anales de Medicina Interna*, 20(4), 206–212. <https://doi.org/10.4321/S0212-71992003000400011>
- Beydoun, M. A., Beydoun, H. A., Kitner-Triolo, M. H., Kaufman, J. S., Evans, M. K., & Zonderman, A. B. (2013). Thyroid Hormones Are Associated With Cognitive Function: Moderation by Sex, Race, and Depressive Symptoms. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(8), 3470–3481. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1813>
- Beydoun, M. A., Beydoun, H. A., Rostant, O. S., Dore, G. A., Fanelli-Kuczmariski, M. T., Evans, M. K., & Zonderman, A. B. (2015). Thyroid hormones are associated with longitudinal cognitive change in an urban adult population. *Neurobiology of Aging*, 36(11), 3056–3066. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.08.002>
- Bhatara, V. S., Bandettini, F. C., & McMillin, J. M. (1993). Psychosis Associated with Untreated Hypothyroidism in a Young Adolescent: A Review of Neuropsychiatric Findings in Children and Adolescents with Thyroid Disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 3(4), 199–212.
- Bishop, D. V. M., Aamodt-Leeper, G., Creswell, C., McGurk, R., & Skuse, D. H. (2001). Individual differences in cognitive planning on the Tower of Hanoi task: Neuropsychological maturity or measurement error? *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 42(4), 551–556.
- Bocchetta, A., & Loviselli, A. (2006). Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 2(1), 23.
- Bonilla, J., Rodríguez, R., Trujillo, P. A., González, A. del P., & Gonzalez, A. (2016). Desempeño cognitivo en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 15(4), 199–206. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.07.004>

- Bono, G., Fancellu, R., Blandini, F., Santoro, G., & Mauri, M. (2004). Cognitive and affective status in mild hypothyroidism and interactions with l-thyroxine treatment. *Acta Neurologica Scandinavica*, *110*(1), 59–66. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00262.x>
- Boone, K. B., Pontón, M. O., Gorsuch, R. L., González, J. J., & Miller, B. L. (1998). Factor analysis of four measures of prefrontal lobe functioning. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *13*(7), 585–595.
- Botella-Carretero, J. I., Gal, J. M., Caballero, C., Sancho, J., Escobar-Morreale, H. F., & others. (2003a). Quality of life and psychometric functionality in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine-Related Cancer*, *10*(4), 601–610.
- Botella-Carretero, J. I., Gal, J. M., Caballero, C., Sancho, J., Escobar-Morreale, H. F., & others. (2003b). Quality of life and psychometric functionality in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine-Related Cancer*, *10*(4), 601–610.
- Bros, J. A., Lluís, P. G., Cabot, G. L., & Pedragós, A. C. (2011). Hipotiroidismo primario: consideraciones para una buena utilización del tratamiento con levotiroxina. *Medicina Clínica*, *136*(5), 207–214.
- Brozoski, T., Brown, R., Rosvold, H., & Goldman, P. (1977). Cognitive Deficit Caused by Regional Depletion of Dopamine in Prefrontal Cortex of Rhesus Monkey. *Science*, *198*, 845.
- Bull, R., Espy, K. A., & Senn, T. E. (2004). A comparison of performance on the Towers of London and Hanoi in young children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *45*(4), 743–754.
- Burchés-Feliciano, M. J., Argente-Pla, M., García-Malpartida, K., Rubio-Almanza, M., & Merino-Torres, J. F. (2015). Hipertiroidismo inducido por yodo tópico. *Endocrinología Y Nutrición*, *62*(9), 465–466. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2015.05.012>
- Burmeister, L. A., Ganguli, M., Dodge, H. H., Toczek, T., Dekosky, S. T., & Nebes, R. D. (2001). Hypothyroidism and cognition: preliminary evidence for a specific defect in memory. *Thyroid*, *11*(12), 1177–1185.
- Canseco Alba, A. G. (2009). *Alteraciones frontales por el consumo frecuente de cannabis en estudiantes universitarios*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Carta, M. G., Loviselli, A., Hardoy, M. C., Massa, S., Cadeddu, M., Sardu, C., ... Mariotti, S. (2004). The link between thyroid autoimmunity (antithyroid peroxidase autoantibodies) with anxiety and mood

- disorders in the community: a field of interest for public health in the future. *BMC Psychiatry*, 4(1).
<https://doi.org/10.1186/1471-244X-4-25>
- Castellano, C.-A., Laurin, D., Langlois, M.-F., Fortier, M., Tessier, D., Gaudreau, P., ... Cunnane, S. C. (2013). Thyroid function and cognition in the euthyroid elderly: A case-control study embedded in Quebec longitudinal study – NuAge. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1772–1776.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.02.013>
- Castellino, S. M., Ullrich, N. J., Whelen, M. J., & Lange, B. J. (2014). Developing Interventions for Cancer-Related Cognitive Dysfunction in Childhood Cancer Survivors. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 106(8), dju186–dju186. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju186>
- Ceccarini, G., Basolo, A., & Santini, F. (2015). Obesity and Thyroid Function. In A. Lenzi, S. Migliaccio, & L. M. Donini (Eds.), *Multidisciplinary Approach to Obesity* (pp. 43–52). Cham: Springer International Publishing. Retrieved from http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-09045-0_4
- Ceresini, G., Lauretani, F., Maggio, M., Ceda, G. P., Morganti, S., Usberti, E., ... Ferrucci, L. (2009). Thyroid Function Abnormalities and Cognitive Impairment in Elderly People: Results of the Invecchiare in Chianti Study: THYROID FUNCTION, AGING, AND COGNITION. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(1), 89–93. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02080.x>
- Chaker, L., Wolters, F. J., Bos, D., Korevaar, T. I., Hofman, A., van der Lugt, A., ... others. (2016). Thyroid function and the risk of dementia The Rotterdam Study. *Neurology*, 87(16), 1688–1695.
- Chakrabarti, S. (2011). Thyroid Functions and Bipolar Affective Disorder. *Journal of Thyroid Research*, 2011, 1–13. <https://doi.org/10.4061/2011/306367>
- Chambers, R. A., Taylor, J. R., & Potenza, M. N. (2003). Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *American Journal of Psychiatry*, 160(6), 1041–1052.
- Chan, R., Shum, D., Touloupoulou, T., & Chen, E. (2008). Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(2), 201–216. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.08.010>

- Constant, E. L., Adam, S., Seron, X., Bruyer, R., Seghers, A., & Daumerie, C. (2005). Anxiety and depression, attention, and executive functions in hypothyroidism. *Journal of the International Neuropsychological Society, 11*(05), 535–544.
- Constant, E. L., Adam, S., Seron, X., Bruyer, R., Seghers, A., & Daumerie, C. (2006). Hypothyroidism and Major Depression: A Common Executive Dysfunction? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 28*(5), 790–807. <https://doi.org/10.1080/13803390591000990>
- Cools, R., & Robbins, T. W. (2004). Chemistry of the adaptive mind. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences, 362*(1825), 2871–2888. <https://doi.org/10.1098/rsta.2004.1468>
- Cordellat, A., Díaz, C. C., & Herrero, C. C. (2013). Deterioro cognitivo asociado al tratamiento oncológico. *Revista de Psicobioquímica, 2*, 26–36.
- Corsi-Cabrera, M. A. C. (2001). *Texto de neurociencias cognitivas*. El Manual Moderno. Retrieved from <https://books.google.com.mx/books?id=AJI4OW6yySkC>
- Cummings, J. L., & Miller, B. L. (2007). Conceptual and clinical aspects of the frontal lobes. *The Human Frontal Lobes: Functions and Disorders, 2007*, 12–21.
- Curnow, K. L., Davis, H. P., & Klebe, K. J. (1996). A Longitudinal Study of the Performance of the Elderly and Young on the Tower of Hanoi Puzzle. *Archives of Clinical Neuropsychology, 11*(5), 380–381.
- Dal Maso, L., Bosetti, C., La Vecchia, C., & Franceschi, S. (2009). Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes & Control, 20*(1), 75–86. <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9219-5>
- Damasio, A. (1998). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. In A. C. Roberts, T. W. Robbins, & L. Weiskrantz (Eds.), *The Prefrontal Cortex Executive and Cognitive Functions*. Oxford University Press. Retrieved from <http://www.oxfordscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780198524410.001.0001/acprof-9780198524410>
- Damasio, A. R. (1998a). Emotion in the perspective of an integrated nervous system. *Brain Research Reviews, 26*(2), 83–86.

- Damasio, A. R. (1998b). Emotion in the perspective of an integrated nervous system. *Brain Research Reviews*, 26(2), 83–86.
- Dehesa. (2011). Hipotiroidismo y bocio. *Protoc Diagn Ter Pediatr*, 1, 150–165.
- Dehesa, E. M. (n.d.). Eje Hipotálamo-Hipofisis-Tiroides Fsiología. Retrieved from <http://seep.es/privado/documentos/publicaciones/1995/Cap07.pdf>
- Demartini, B., Ranieri, R., Masu, A., Selle, V., Scarone, S., & Gambini, O. (2014). Depressive Symptoms and Major Depressive Disorder in Patients Affected by Subclinical Hypothyroidism: A Cross-sectional Study. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 202(8), 603–607. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000168>
- De Santiago, C. (2004). Hipotiroidismo. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 9(14), 846–855.
- Desouza, L. A., Ladiwala, U., Daniel, S. M., Agashe, S., Vaidya, R. A., & Vaidya, V. A. (2005). Thyroid hormone regulates hippocampal neurogenesis in the adult rat brain. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 29(3), 414–426. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2005.03.010>
- Devdhar, M., Ousman, Y. H., & Burman, K. D. (2007). Hypothyroidism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 36(3), 595–615. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.04.008>
- Diamond. (2001). Prefrontal Cortex Development and Development of Cognitive Function. In *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences* (pp. 11976–11982). Elsevier. Retrieved from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B0080430767036020>
- Diamond, A. (2011). Biological and social influences on cognitive control processes dependent on prefrontal cortex. In *Progress in Brain Research* (Vol. 189, pp. 319–339). Elsevier. Retrieved from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444538840000324>
- Diamond, A. (2013a). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64(1), 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Diamond, A. (2013b). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64(1), 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>

- Dickerman, A., & Barnhill, J. (2012). Abnormal Thyroid Function Tests in Psychiatric Patients: A Red Herring? *American Journal of Psychiatry*, *169*(18), 127–133.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11040631>
- Díez, J. J., Oleaga, A., Álvarez-Escolá, C., Martín, T., & Galofré, J. C. (2015). Guía clínica para el manejo de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides de bajo riesgo. *Endocrinología y Nutrición*, *62*(6), e57–e72. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2015.02.006>
- Faure, E. N., Soutelo, M. J., Faraj, G., Lutf, R. J., & Juvenal, G. J. (2012). Estimación de la incidencia de cáncer de tiroides en Capital Federal y el Gran Buenos Aires (período 2003-2011). *Revista Argentina de Endocrinología Y Metabolismo*, *49*(1), 20–24.
- Feldman, A. Z., Shrestha, R. T., & Hennessey, J. V. (2013). Neuropsychiatric Manifestations of Thyroid Disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *42*(3), 453–476.
<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.05.005>
- Fernandez-Duque, D., Baird, J. A., & Posner, M. I. (2000). Executive Attention and Metacognitive Regulation. *Consciousness and Cognition*, *9*(2), 288–307. <https://doi.org/10.1006/ccog.2000.0447>
- Flores, J. C., Castillo-Preciado, R. E., & Jiménez-Miramonte, N. A. (2014). Desarrollo de funciones ejecutivas, de la niñez a la juventud. *Anales de Psicología*, *30*(2).
<https://doi.org/10.6018/analesps.30.2.155471>
- Flores Lázaro, J. C. (2006a). *Neuropsicología de lóbulos frontales*. Tabasco: Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
- Flores Lázaro, J. C. (2006b). *Neuropsicología de lóbulos frontales*. Villahermosa, Tabasco, México: Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica de Ciencias de la Salud.
- Flores Lázaro, J. C., Carrasco, B. T., & Ruiz, B. C. (2011). Influence of school level and school-activity on executive functions. *Revista Interamericana de Psicología*, *45*(2). Retrieved from
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=00349690&AN=74617560&h=T6hG%2BSqnAfkWZXb8RhN3s2q18C9BNSBeVpQwt%2Fe0Uc3WCF3%2FpTZMBIOBZRIP2AG%2BiMEhsMlRtJySdPj3tPwikw%3D%3D&crl=c>
- Flores-Lázaro, J. C., & Ostrosky-Solís, F. (2008). Neuropsicología de lóbulos frontales, funciones ejecutivas y conducta humana. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría Y Neurociencias*, *8*(1), 47–58.

- Flores-Lázaro, J. C., Ostrosky-Solís, F., & Lozano-Gutiérrez, A. (2008). Batería de funciones frontales y ejecutivas: presentación. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría Y Neurociencias*, 8(1), 141–158.
- Flores Ortega, A., Rivera López, E., Guillén González, M. A., & Vergara López, A. (2010). Cáncer de tiroides: Revisión de casos del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. *Revista de Endocrinología Y Nutrición*, 18(1), 11–17.
- Flores-Rebollar, A., Moreno-Castañeda, L., Vega-Servín, N. S., López-Carrasco, G., & Ruiz-Juvera, A. (2015). Prevalencia en Tiroiditis autoinmune y disfunción tiroidea en adultos mexicanos sanos, con una ingestión de yodo levemente excesiva. *NUTRICION HOSPITALARIA*, 32(n02), 918–924.
- Fountoulakis, K. N., Iacovides, A., Grammaticos, P., St Kaprinis, G., & Bech, P. (2004). Thyroid function in clinical subtypes of major depression: an exploratory study. *BMC Psychiatry*, 4(1), 1.
- Fuentes, C. S. C., Bello, L. L., Garcia, C. B., Macias, L. G., & Balderas, R. A. C. (2005). Data about validity and reliability of the Symptom Check List 90 (SCL 90) in a Mexican population sample. *Salud Mental*, 28(1), 72–81.
- Fuster, D., Halperin, I., Vidal-Sicart, S., & Lomeña, F. (2001). Nuevos aspectos de tratamiento con yodo-131 en el cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinología y Nutrición*, 48(1), 20–26.
[https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(01\)73501-2](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(01)73501-2)
- Fuster, J. M. (2002). Frontal lobe and cognitive development. *Journal of Neurocytology*, 31(3-5), 373–385.
- Fuster, J. M. (2009). *The prefrontal cortex* (4. ed., reprint). Amsterdam: Elsevier, Acad. Press.
- García-García, C. (2016). Fisiología tiroidea. *Medicina Interna de México*, 32(5), 569–575.
- García, M. G., Takahashi, A. M. L., Huerta, F. J. G., & Aslan, Z. A. T. (2014). Cáncer diferenciado de tiroides: una antigua enfermedad con nuevos conocimientos. *Gaceta Médica de México*, 150(1), 65–77.
- Garnier, K.-A., Ismail, K. A., Moylan, S., & Harvey, R. (2016). Thyroid function testing in an inpatient mental health unit. *Australasian Psychiatry*, 24(3), 256–260.
- Goldberg, E., & Sanz, J. G. (2002). *El cerebro ejecutivo: lóbulos frontales y mente civilizada*. Crítica.
Retrieved from <https://books.google.es/books?id=fZ8DAAAACAAJ>

- Gómez-Pérez, E., & Ostrosky-Solís, F. (2006). Attention and Memory Evaluation Across the Life Span: Heterogeneous Effects of Age and Education. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(4), 477–494. <https://doi.org/10.1080/13803390590949296>
- González, C. C., Yaniskowski, M. L., Wyse, E. P., Giovannini, A. A., López, M. B., & Wior, M. E. (2006). Cáncer de Tiroides: Estudio descriptivo retrospectivo. *Medicina (Buenos Aires)*, 66(6), 526–532.
- González, H., & Mosso, L. (2006). Cáncer papilar de tiroides: visión actual. *Bol Esc Med*, 31, 87–91.
- González Mateo, M. C., Fernández Fernández, M., Díez Hernández, A., Delgado Gómez, M., García Menéndez, L., & Díaz Cadórniga, F. (2002). Bocio, función tiroidea y excreción de yodo en gestantes de la zona de El Bierzo. *Endocrinología Y Nutrición*, 49(9), 289–292. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(02\)74475-6](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(02)74475-6)
- Gordon, J. T., Kaminski, D. M., Rozanov, C. B., & Dratman, M. B. (1999). Evidence that 3,3',5-triiodothyronine is concentrated in and delivered from the locus coeruleus to its noradrenergic targets via anterograde axonal transport. *Neuroscience*, 93(3), 943–954. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(99\)00146-3](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(99)00146-3)
- Grigorova, M., & Sherwin, B. B. (2012). Thyroid hormones and cognitive functioning in healthy, euthyroid women: A correlational study. *Hormones and Behavior*, 61(4), 617–622. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.02.014>
- Gussekloo, J., van Exel, E., de Craen, A. J., Meinders, A. E., Frölich, M., & Westendorp, R. G. (2004). Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *Jama*, 292(21), 2591–2599.
- Hamdan, A. C., & Pereira, A. P. de A. (2009). Avaliação neuropsicológica das funções executivas: considerações metodológicas. *Psicologia: Reflexão E Crítica*, 22(3). Retrieved from <http://www.redalyc.org/html/188/18813652009/>
- Hartl, D. (2015). Tumori del corpo della tiroide. *EMC - Otorinolaringoiatria*, 14(3), 1–12. [https://doi.org/10.1016/S1639-870X\(15\)72203-8](https://doi.org/10.1016/S1639-870X(15)72203-8)
- Hogervorst, E., Huppert, F., Matthews, F. E., & Brayne, C. (2008). Thyroid function and cognitive decline in the MRC Cognitive Function and Ageing Study. *Psychoneuroendocrinology*, 33(7), 1013–1022. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.05.008>

- Hu, Y., Wang, Z., Guo, Q., Cheng, W., & Chen, Y. (2016). Is thyroid status associated with cognitive impairment in elderly patients in China? *BMC Endocrine Disorders*, *16*(1).
<https://doi.org/10.1186/s12902-016-0092-z>
- Ibañez, L. (2017). Seminario: Actualización en patología tiroidea. Presented at the 4to Curso de actualización en pediatría 2017., Madrid: Luá Ediciones.
- Jabłkowska, K., Karbownik-lewiński, M., Nowakowska, K., Junik, R., & Lewiński, A. (2009). Jabłkowska, 2009.pdf, 59–65.
- Janssen, G. T., De Mey, H. R., Egger, J. I., & Witteman, C. L. (2010). Celeration of executive functioning while solving the Tower of Hanoi: Two single case studies using protocol analysis. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, *10*(1).
- Jay, T. M., Rocher, C., Hotte, M., Naudon, L., Gurden, H., & Spedding, M. (2004). Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses is impaired by loss of dopamine and stress: Importance for psychiatric diseases. *Neurotoxicity Research*, *6*(3), 233–244. <https://doi.org/10.1007/BF03033225>
- Jorde, R., Waterloo, K., Storhaug, H., Nyrnes, A., Sundsfjord, J., & Jenssen, T. G. (2006). Neuropsychological Function and Symptoms in Subjects with Subclinical Hypothyroidism and the Effect of Thyroxine Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *91*(1), 145–153. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1775>
- Kamble, M. T. (2013). Thyroid Function and Mental Disorders: An Insight into the Complex Interaction. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*.
<https://doi.org/10.7860/JCDR/2012/4861.2656>
- Kesler, S. R. (2011). Prefrontal Cortex and Executive Function Impairments in Primary Breast Cancer. *Archives of Neurology*, *68*(11), 1447. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.245>
- Khandelwal, D., & Tandon, N. (2012). Overt and subclinical hypothyroidism. *Drugs*, *72*(1), 17–33.
- Kheramin, S., Body, S., Ho, M.-Y., Velázquez-Martinez, D. N., Bradshaw, C. M., Szabadi, E., ... Anderson, I. M. (2004). Effects of orbital prefrontal cortex dopamine depletion on inter-temporal choice: a quantitative analysis. *Psychopharmacology*, *175*(2). <https://doi.org/10.1007/s00213-004-1813-y>
- Knable, M. B., & Weinberger, D. R. (1997). Dopamine, the prefrontal cortex and schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*, *11*(2), 123–131.

- Kramer, C. K., von Muhlen, D., Kritz-Silverstein, D., & Barrett-Connor, E. (2009). Treated hypothyroidism, cognitive function, and depressed mood in old age: the Rancho Bernardo Study. *European Journal of Endocrinology*, *161*(6), 917–921. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0606>
- Labos, E., Slachevsky, A., Fuentes, F., & Manes, F. (2008). In *Tratado de neuropsicología clínica*. Librería Akadia Editorial. Retrieved from <https://books.google.com.mx/books?id=MQasPgAACAAJ>
- Ladsous, M., & Wémeau, J.-L. (2009). Hipotiroidismo del adulto. *EMC-Tratado de Medicina*, *13*(2), 1–5.
- Lambe, E. K., Krimer, L. S., & Goldman-Rakic, P. S. (2000). Differential postnatal development of catecholamine and serotonin inputs to identified neurons in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Journal of Neuroscience*, *20*(23), 8780–8787.
- Lazarus, J. H. (2012). Thyroid hormones and cognitive function. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, *7*(4), 365–367. <https://doi.org/10.1586/eem.12.27>
- León-carión, B. y. (2002). Barroso 2002.pdf. Retrieved from <http://hdl.handle.net/11441/51151>
- Lezak, M. D. (1982). The Problem of Assessing Executive Functions. *International Journal of Psychology*, *17*(1-4), 281–297. <https://doi.org/10.1080/00207598208247445>
- Lillevang-Johansen, M., Petersen, I., Christensen, K., Hegedüs, L., & Brix, T. H. (2014). Is previous hyperthyroidism associated with long-term cognitive dysfunction? A twin study. *Clinical Endocrinology*, *80*(2), 290–295. <https://doi.org/10.1111/cen.12255>
- Mac Dermott, M. M., Gauna, A., & de Yampey, J. E. W. (2017). Impacto del compromiso ganglionar en el pronóstico y la evolución del carcinoma papilar de tiroides. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. <https://doi.org/10.1016/j.raem.2016.11.006>
- Masterman, D. L., & Cummings, J. L. (1997). Frontal-subcortical circuits: the anatomic basis of executive, social and motivated behaviors. *Journal of Psychopharmacology*, *11*(2), 107–114.
- Menicucci, D., Sebastiani, L., Comparini, A., Pingitore, A., Ghelarducci, B., L'abbate, A., ... Gemignani, A. (2013). Minimal changes of thyroid axis activity influence brain functions in young females affected by subclinical hypothyroidism. *Arch. Ital. Biol*, *151*, 1474.
- Miller, B. L., & Cummings, J. L. (Eds.). (2007). *The human frontal lobes: functions and disorders* (2nd ed). New York, NY: Guilford Press.

- Mondragón-Terán, P., López-Hernández, L. B., Gutiérrez-Salinas, J., Suárez-Cuenca, J. A., Luna-Ceballos, R. I., & Erazo Valle-Solís, A. (2016). Mecanismos de señalización intracelular en cáncer de tiroides. *Cirugía y Cirujanos*, *84*(5), 434–443. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2016.05.017>
- Monreal, J. A., Duval, F., Mokrani, M. C., Pinault, G., Fattah, S., Chokmani, N., ... Champeval, C. (n.d.). P2 Affective disorders and antidepressants \$423.
- Montañés, P., & de Brigard, F. (2001). *Neuropsicología clínica y cognoscitiva*. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias Humanas, Departamento de Psicología. Retrieved from https://books.google.com.mx/books?id=2p_-QwAACAAJ
- Moon, J. H., Park, Y. J., Kim, T. H., Han, J. W., Choi, S. H., Lim, S., ... Jang, H. C. (2014). Lower-But-Normal Serum TSH level Is Associated With the Development or Progression of Cognitive Impairment in Elderly: Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *99*(2), 424–432. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3385>
- Münste, T. F., Lill, C., Ötting, G., & Brabant, G. (2004). Cognitive changes in short-term hypothyroidism assessed with event-related brain potentials. *Psychoneuroendocrinology*, *29*(9), 1109–1118. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2003.12.001>
- New, A. S., Buchsbaum, M. S., Hazlett, E. A., Goodman, M., Koenigsberg, H. W., Lo, J., ... Siever, L. J. (2004). Fluoxetine increases relative metabolic rate in prefrontal cortex in impulsive aggression. *Psychopharmacology*, *176*(3-4), 451–458. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-1913-8>
- Noorily, S. H. (2008). Hipotiroidismo. *Toma de Decisiones En Anestesiología*, *87*(1), 190–191. <https://doi.org/10.1016/B978-84-8086-334-6.50067-5>
- Norman, D., & Shallice, T. (1981). Attention to Action: Willed and Automatic Control of Behavior.
- Öngür, D., Ferry, A. T., & Price, J. L. (2003). Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, *460*(3), 425–449. <https://doi.org/10.1002/cne.10609>
- Orozco Calderón, G., & Ostrosky Shejet, F. (2012). Lóbulos frontales y funciones ejecutivas en transexuales. *Acta de Investigación Psicológica*, *2*(1), 592–604.
- Osorio, C., Fernández, A., Herrera, K., Marrugo, Á., Ensuncho, C., Redondo, K., & Herrera, F. (2016). Sensibilidad y especificidad de la citología obtenida mediante aspiración con aguja fina en el

- diagnóstico de las neoplasias foliculares de la glándula tiroides: un estudio prospectivo. *Revista Española de Patología*, 49(3), 144–150. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2016.01.005>
- Ostrosky-Solís, F., Esther Gómez-Pérez, M., Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A., & Pineda, D. (2007). NEUROPSI ATTENTION AND MEMORY: A Neuropsychological Test Battery in Spanish with Norms by Age and Educational Level. *Applied Neuropsychology*, 14(3), 156–170. <https://doi.org/10.1080/09084280701508655>
- Paja Fano, M., Ugalde Olano, A., Fuertes Thomas, E., & Oleaga Alday, A. (2017). Detección inmunohistoquímica de la mutación BRAF V600E en el carcinoma papilar de tiroides. Evaluación frente a la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 64(2), 75–81. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2016.12.004>
- Pandya, D. N., & Yeterian, E. . (1998). Comparison of prefrontal architecture and connections. In A. C. Roberts, T. W. Robbins, & L. Weiskrantz, *The Prefrontal Cortex Executive and Cognitive Functions*. Oxford University Press. Retrieved from <http://www.oxfordscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780198524410.001.0001/acprof-9780198524410>
- Pardo-Campos, M. L., Musso, M., Keselman, A., Gruneiro, L., Bergadá, I., & Chiesa, A. (2017). Cognitive profiles of patients with early detected and treated congenital hypothyroidism. *Arch Argent Pediatr*, 115(1), 12–17.
- Parga, G. D. C., Alvarado, N. C., Martínez, H. P., Díaz, M. I., Grosso, A. H., Lorenzo, F. G., & Gil, P. G. (2001). Hipertiroidismo y cáncer de tiroides concurrente. *Cirugía Española*, 69(2), 115–117. [https://doi.org/10.1016/S0009-739X\(01\)71706-X](https://doi.org/10.1016/S0009-739X(01)71706-X)
- Parkin, A. J. (1999). *Exploraciones en neuropsicología cognitiva*. Médica Panamericana. Retrieved from <https://books.google.com.mx/books?id=AIGcbwAACAAJ>
- Perez-Lobato, R., Ramos, R., Arrebola, J. P., Calvente, I., Ocon-Hernandez, O., Davila-Arias, C., ... Fernandez, M. F. (2014). Thyroid status and its association with cognitive functioning in healthy boys at 10 years of age. *European Journal of Endocrinology*, 172(2), 129–139. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0093>

- Phillips, K. M., Jim, H. S., Small, B. J., Laronga, C., Andrykowski, M. A., & Jacobsen, P. B. (2012). Cognitive functioning after cancer treatment: A 3-year longitudinal comparison of breast cancer survivors treated with chemotherapy or radiation and noncancer controls. *Cancer, 118*(7), 1925–1932. <https://doi.org/10.1002/cncr.26432>
- Pineda, J., Galofré, J. C., Toni, M., & Anda, E. (2016). Hipotiroidismo. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 12*(13), 722–730.
- Pinzón-Serrano, E., Morán-Barroso, V., & Coyote-Estrada, N. (2006). Bases moleculares del hipotiroidismo congénito. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México, 63*(5), 332–350.
- Pitoia, F., & Nipomniszcz, H. (n.d.). Cáncer de Tiroides e Hipertiroidismo. URL: *Glandulatiroides. Com.ar/images/Capitulo23NUEVO.pdf*. Retrieved from <http://glandulatiroides.com.ar/images/Capitulo23NUEVO.pdf>
- Pombo, J. H. (2008). Hipotiroidismo. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 10*(14), 922–929.
- Portellano Pérez, J. A. P., & Alba, J. G. (2014). *Neuropsicología de la atención, las funciones ejecutivas y la memoria*. Síntesis. Retrieved from <https://books.google.com.mx/books?id=LB2ZjwEACAAJ>
- Quinlan, P., Nordlund, A., Lind, K., Gustafson, D., Edman, Å., & Wallin, A. (2010). Thyroid Hormones Are Associated with Poorer Cognition in Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 30*(3), 205–211. <https://doi.org/10.1159/000319746>
- Quiroga-Sánchez, V. G. (2013). Origen del nombre de la glándula tiroides o tiroidea. *Revista de Endocrinología Y Nutrición, 21*(4), 154–158.
- Ramírez, I. H., & Marchena, H. (2009). Características neuropsicológicas del niño preescolar con Hipotiroidismo Congénito en la Provincia de Cienfuegos. *Revista Chilena de Neuropsicología, 4*(1), 36–43.
- Ramos, B. P., & Arnsten, A. F. T. (2007). Adrenergic pharmacology and cognition: Focus on the prefrontal cortex. *Pharmacology & Therapeutics, 113*(3), 523–536. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.11.006>
- Ramos-Cejudo, J., & Schmitz, F. (2013). INTERFERENCE AND BIAS PARADIGMS IN ANXIETY RESEARCH: A THEORETICAL OVERVIEW. *Ansiedad Y Estrés, 19*.

- Ríos, M., Periañez, J. A., & Muñoz-Céspedes, J. M. (2004). Attentional control and slowness of information processing after severe traumatic brain injury. *Brain Injury*, 18(3), 257–272.
<https://doi.org/10.1080/02699050310001617442>
- Roberts, C. G. P., & Ladenson, P. W. (2004). Hypothyroidism. *Lancet (London, England)*, 363(9411), 793–803. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15696-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15696-1)
- Rodríguez-Rodero, S., Delgado-Álvarez, E., Díaz-Naya, L., Martín Nieto, A., & Menéndez Torre, E. (2017). Epigenetic modulators of thyroid cancer. *Endocrinología, Diabetes Y Nutrición*, 64(1), 44–56.
<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2016.09.006>
- Rokni Lamooki, G. R., Shirazi, A. H., & Mani, A. R. (2015). Dynamical model for thyroid. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 22(1-3), 297–313.
<https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2014.09.013>
- Román, L., González Peláez, J. L., Aller, R., González Sagredo, M., Cuellar, L., Terroba, M. C., & others. (2003). Hipotiroidismo: implicaciones clínicas y económicas en un área de salud. In *Anales de medicina interna* (Vol. 20, pp. 25–31). SciELO Espana. Retrieved from
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0212-71992003000300004
- Ruiz-Juvera, A., Flores-Rebollar, A., & Sepúlveda-Méndez, J. (2015). Instructivos para tratamientos con yodo-131. Resultado de un sondeo a pacientes. *Medicina e Investigación*, 3(1), 43–47.
<https://doi.org/10.1016/j.mei.2015.02.004>
- Sampieri, R. H., Collado, C. F., & Lucio, P. B. (2006). *Metodología de la investigación*. MacGraw-Hill/Interamericana. Retrieved from https://books.google.com.mx/books?id=4_-kPwAACAAJ
- Samuels, M. H. (2014). Psychiatric and cognitive manifestations of hypothyroidism: *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 21(5), 377–383.
<https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000089>
- Schraml, F. V., Goslar, P. W., Baxter, L., & Beason-Held, L. L. (2011). Thyroid stimulating hormone and cognition during severe, transient hypothyroidism. *Neuro Endocrinology Letters*, 32(3), 279.
- Sesnilo, G., Simó, O., Choque, L., Casamitjana, R., Puig-Domingo, M., & Halperin, I. (2011). Serum free triiodothyronine (T3) to free thyroxine (T4) ratio in treated central hypothyroidism compared with

- primary hypothyroidism and euthyroidism. *Endocrinología Y Nutrición*, 58(1), 9–15.
<https://doi.org/10.1016/j.endonu.2010.09.006>
- Stuss, D. T., & Knight, R. T. (Eds.). (2002). *Principles of frontal lobe function*. Oxford ; New York: Oxford University Press.
- Stuss, D. T., & Levine, B. (2002). Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annual Review of Psychology*, 53(6), 401–433.
<https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135220>
- Teijeiro, J. C., & Sobrinho-Simoes, M. (2003). Carcinoma papilar de la glándula tiroides, Problemas en el diagnóstico y controversias. *Revista Española de Patología*, 36(4), 373–382.
- Tirapu-Ustárroz, J., Cordero-Andrés, P., Luna-Lario, P., & Hernáez-Goñi, P. (2017). Propuesta de un modelo de funciones ejecutivas basado en análisis factoriales. *Revista de Neurología*, 64, 75–84.
- Tirapu-Ustárroz, J., García-Molina, A., Luna-Lario, P., Roig-Rovira, T., & Pelegrín-Valero, C. (2008). Modelos de funciones y control ejecutivo (II). *Revista de Neurología*, 46(12), 742–750.
- Tirapu-Ustárroz, J., & Luna-Lario, P. (2008). Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Manual de Neuropsicología*, 219–249.
- Uehara, E., Charchat-Fichman, H., & Landeira-Fernandez, J. (2013). Funções executivas: Um retrato integrativo dos principais modelos e teorias desse conceito. *Neuropsicologia Latinoamericana*, 5(3).
- Unterrainer, J. M., & Owen, A. M. (2006). Planning and problem solving: from neuropsychology to functional neuroimaging. *Journal of Physiology-Paris*, 99(4), 308–317.
- van Boxtel, M. P. J., Menheere, P. P. C. A., Bekers, O., Hogervorst, E., & Jolles, J. (2004). Thyroid function, depressed mood, and cognitive performance in older individuals: the Maastricht Aging Study. *Psychoneuroendocrinology*, 29(7), 891–898. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2003.08.002>
- Verdejo-García, A., & Bechara, A. (2010). Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Psicothema*, 22(2), 227–235.
- Verdú, E. S., Sagala, M. F., Ruiz, R. H., & Navarro, A. A. (2005). Prevalencia del hipotiroidismo tratado en la población adulta. *Atención Primaria*, 35(3), 163–164.
- Vila Ballester, L., Donnay Candil, S., Iglesias Reymunde, T., Soriguer Escofet, F., Tortosa Henzi, F., Torrejón Jaramillo, S., ... Puig-Domingo, M. (2010). Evaluación de los hábitos alimentarios

relacionados con la ingesta de yodo, el estado nutricional de yodo y disfunción tiroidea en cuatro poblaciones no seleccionadas (proyecto Tirobus). *Endocrinología y Nutrición*, 57(9), 407–413.

<https://doi.org/10.1016/j.endonu.2010.04.012>

Von Ah, D., Jansen, C. E., & Allen, D. H. (2014). Evidence-Based Interventions for Cancer- and Treatment-Related Cognitive Impairment. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 18(s6), 17–25.

<https://doi.org/10.1188/14.CJON.S3.17-25>

Yin, J.-J., Liao, L.-M., Luo, D.-X., Xu, K., Ma, S.-H., Wang, Z.-X., ... Zhang, J. (2013). Spatial Working Memory Impairment in Subclinical Hypothyroidism: An fMRI Study. *Neuroendocrinology*, 97(3),

260–270. <https://doi.org/10.1159/000343201>

Zafon, C., Puig-Domingo, M., Biarnés, J., Halperin, I., Bella, M. R., Castells, I., ... Mauricio, D. (2015).

Estudio descriptivo de las características del cáncer diferenciado de tiroides en Cataluña en el periodo 1998-2012. Registro CECaT. *Endocrinología y Nutrición*, 62(6), 264–269.

<https://doi.org/10.1016/j.endonu.2015.03.005>

Zelazo, P. D., & Müller, U. (2002). Executive Function in Typical and Atypical Development. Retrieved from

https://www.researchgate.net/profile/Philip_Zelazo2/publication/285381767_Blackwell_Handbook_of_Childhood_Cognitive_Development/links/5681ad7008ae1975838f9098.pdf