



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

Hipotiroidismo y depresión

TESIS

**QUE PARA OBTENER LOS TÍTULOS DE:
LICENCIADOS EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA**

**PRESENTAN:
JUAN MARTIN CONTRERAS BAUTISTA
WENDY ADHANARI HOYOS SALAS**

ASESOR: Dr. Andrés Romero Rojas

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U.N.A.M.
ACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Hipotiroidismo y depresión.

Que presenta el pasante: **Juan Martín Contreras Bautista**
Con número de cuenta: **309001113** para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 10 de Octubre de 2019.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. María Esther Revuelta Miranda	
VOCAL	Dr. Andrés Romero Rojas	
SECRETARIO	Q.F.B. Ladislao Palomar Morales	
1er. SUPLENTE	Dra. Jazmín Flores Monroy	
2do. SUPLENTE	Q. Karla Paola Hernández Pérez	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis.**

Hipotiroidismo y depresión.

Que presenta la pasante: **Wendy Adhanari Hoyos Salas**

Con número de cuenta: **311663093** para obtener el Título de la carrera: **Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 10 de Octubre de 2019.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. María Esther Revuelta Miranda	
VOCAL	Dr. Andrés Romero Rojas	
SECRETARIO	Q.F.B. Ladislao Palomar Morales	
1er. SUPLENTE	Dra. Jazmín Flores Monroy	
2do. SUPLENTE	Q. Karla Paola Hernández Pérez	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

Agradecimientos y dedicatorias

“El tamaño de tu éxito se mide por la fuerza de tu deseo; por el tamaño de tus sueños; y por cómo manejas la desilusión en el camino”

Robert Kiyosaky

Gracias a la vida por poner en mi camino a gente maravillosa y muy valiosa, que siempre me ha apoyado en cada momento de mi vida.

A mi padre por enseñarme que nada en la vida es difícil, que con esfuerzo y dedicación todo es posible, gracias también por contagiarme de tu entusiasmo por las cosas y por hacerme ver que aunque existan dificultades siempre se puede salir adelante.

A mi madre por apoyarme, escucharme y aconsejarme en cada momento, y sobretodo por enseñarme que hagas lo que hagas mientras lo hagas con entusiasmo y emoción, todo saldrá bien.

A mis hermanas y mi tía Beatriz que a pesar de que a veces puedo llegar a muy odioso siempre han estado ahí para darme un empujón en la dirección correcta.

A mi tío José Luis que siempre me ha dicho que el dinero no es lo más importante en la vida, que lo importante es cuidar de la gente que te importa, por qué en palabras tuyas " el dinero va y viene, pero las personas son las que quedan"

A mi novia Wendy Hoyos por creer en mí, apoyarme y nunca dejarme solo, por sacar lo mejor de mí, por regalarme un sin fin de aventuras, pero sobre todo por darme su amor a pesar de sacarle canas verdes todos los días.

A todas las personas a lo largo de mi vida han dejado una enseñanza y que me han hecho crecer como persona, y a pesar de que unas cuantas líneas no basta para demostrar mi agradecimiento, solo queda decir:

¡GRACIAS!

Juan Martin Contreras Bautista

“Tus elecciones deciden tu destino. Tómate el tiempo para hacer lo correcto. Si cometes un error, está bien; aprende de él y no lo vuelvas a hacer”

Robert Kiyosaky

El inicio de un proyecto no es fácil, se necesita empeño y dedicación para que este crezca y prospere, siendo el primer paso a tomar la decisión de iniciar uno y empezarlo, el más difícil de todos, uno de los proyectos que a mi parecer es de los más difíciles es el formar una familia ya que hay muchas variables y ninguna de ellas las podemos controlar, durante todo el proceso se van a presentar dificultades, pues así es la vida, y a pesar de todo esto hay personas que lo logran con éxito tal es el caso de mis padres que pasaron por muchas adversidades empezando por el rechazo de su relación por parte de sus parientes y aún así lograron formar una familia grande y unida, empezaron este proyecto a los ocho meses de haberse conocido, si bien el comienzo no fue fácil el tener a su primer hijo, el mantener su trabajo tampoco lo fue, afortunadamente se tenían el uno al otro apoyándose, aconsejándose pero sobre todo queriéndose y gracias a todo eso pudieron afrontar cualquier situación por muy difícil que haya sido, como resultado de su esfuerzo obtuvieron una familia unida que está conformada no solo por un hijo sino por cuatro en total.

A lo largo de mis 24 años he estado escuchando cada una de sus historias las cuales me han enseñado que nada llega sin esforzarse, si queremos hacer una cosa a veces hay que sacrificar otra para lograr lo que queremos, pero la enseñanza que más aprecio y la que me han inculcado desde pequeña es que por sobre todas las cosas la familia está primero y no hay cosa que no haríamos por ellos, así que gracias por enseñarme todo eso, gracias por criarme como lo han hecho, gracias por aconsejarme con sus historias, gracias por quererme y cuidarme con toda su experiencia.

No solo se puede criar a un hijo con historias de igual manera necesita amor, comprensión, valores, cuidados y regaños, todo eso es lo que mis padres al igual que mis hermanos Ulises, Yenifer y Jireh me han dado, todas las experiencias que he vivido hasta el día de hoy no las cambiaria porque en ellas he cometido errores y gracias a ellos he visto como mis hermanos y

mis papás están ahí, para mi, en cualquier momento sin importar la situación. Una relación entre hermanos y con tus papas es pesado pues no siempre se tiene la comunicación, a veces hay peleas y llanto pero en todos esos momentos se ve el cariño que nos tenemos, en ocasiones donde tienes una pelea con tus hermanos, tus papas u otro dilema una platica con tus hermanos no es reconfortante pues necesitamos la visión de un adulto y ese adulto para mi es mi mami Moni quien me ha escuchado en momentos donde me he sentido desesperada así que le agradezco por haber estado ahí, por escucharme sin regañarme y darme de sus consejos que me han ayudado a reconciliarme con mis hermanos y poder resolver el problema que haya tenido, no tengo las palabras ni las acciones suficientes para agradecerles todo lo que me han dado la única palabra que me sale para demostrar mi gratitud hacia ellos es ¡**GRACIAS!**

Otra parte importante en la vida de una persona son sus amigos, pues en ellos también se puede encontrar a una persona confiable; una persona que piensa y tiene diferentes valores a los de uno mismo y a los de su familia es refrescante pues así podemos desarrollar otro punto de vista que puede ampliar nuestros horizontes, cada uno de ellos nos enseña cosas diferentes y podemos pasar experiencias diferentes pues lo interesante de ellos es que sus personalidades no son iguales, no solo eso en tiempos de tristeza y de soledad ellos están para apoyarte y decirte las palabras que mas quieres escuchar: “Tu no hiciste nada malo”, esas palabras te alientan y te hacen parar, así que gracias Karen Aimeè por ser mi mejor amiga junto con Mariana Grostieta y Gabriela Cañizares a quienes las he conocido desde primaria y a pesar de tomar direcciones opuestas seguimos en contacto. Gracias Diana Trejo y Valeria Ávila mis amigas de la universidad a quienes conocí desde el primer día de la carrera y estuve con ellas hasta el final.

Rara vez podemos encontrar a una persona con la cual puedes congeniar, afortunadamente yo la pude encontrar en el transcurso de la universidad, él es muy diferente a mi tanto en pensamiento como en gustos y aun así podemos pasar grandes aventuras juntos, él es sorprendente en varios sentidos, siempre intenta ver lo mejor de las personas y de cualquier situación, trata de brindarme todo su apoyo a su manera aunque a veces es egoísta pero a pesar de todo siempre piensa en mí, él es generoso, y tiene un corazón enorme porque siempre perdona a las personas, él siempre da todo de si mismo para poder lograr lo que quiere, es muy proactivo aunque en ocasiones puede no ser tan activo, pero la característica que más me atrae de él es que me hace reír. Por todas esas razones y por el apoyo incondicional que me brinda le quiero agradecer, aunque mis acciones o las cosas que le regale no sean suficientes para

expresar todo lo que siento por él. Aun así con palabras le quiero decir: “Eres lo mejor que me ha pasado Martín Contreras, gracias por estar conmigo y darme tu cariño”.

“Ni con la vida tendré la oportunidad de expresar mis sentimientos”

Wendy Adhanari Hoyos Salas

A pesar de las dificultades que encontramos en el camino logramos alcanzar nuestro objetivo, obtener nuestro título de licenciatura, juntos lado a lado apoyándonos siempre para que en un futuro podamos lograr cosas más grandes tanto en el ámbito profesional como personal, al lado de todos nuestros seres queridos, esperando que nos acompañen en las buenas o en las malas.

“Reunirse es un comienzo; permanecer juntos es un progreso; trabajar juntos es un éxito”

Henry Ford

INDICE

i.	Índice de tablas	12
ii.	Índice de figuras	13
iii.	Abreviaturas	14
1.	Introducción	17
1.1	Justificación	18
2.	Objetivos	20
2.1.	Objetivo General	20
2.2.	Objetivos Particulares	20
2.2.1.	Considerar la importancia del tratamiento psicológico en pacientes con hipotiroidismo	20
2.2.2.	Revisar el diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo	20
2.2.3.	Revisar el diagnóstico y tratamiento de la depresión	20
2.2.4.	Revisar las rutas metabólicas para la síntesis de hormonas tiroideas	20
3.	Sistema Límbico	21
3.1.	Generalidades	21
3.2.	Anatomía y fisiología	21
3.2.1.	Circunvolución cingular	23
3.2.2.	Cisura longitudinal	23
3.2.3.	Septum pellucidum	24
3.2.4.	Hipotálamo	24
3.2.5.	Cuerpo mamilar del hipotálamo	25
3.2.6.	Fórnix	25
3.2.7.	Hipocampo	26
3.2.8.	Amígdala	26
4.	Eje hipotálamo - hipófisis - suprarrenales	31
4.1.	Generalidades	31
4.2.	Anatomía y fisiología	31
4.2.1.	Hipotálamo	33
4.2.2.	Hipófisis	33
4.2.3.	Suprarrenales	35
5.	Eje hipotálamo - hipófisis – tiroideo	37
5.1.	Generalidades	37

5.2. Anatomía y fisiología	38
5.2.1. Hipotálamo	38
5.2.2. Hipófisis	38
5.2.3. Tiroides	39
5.2.3.1. Metabolismo y síntesis de yodo	40
5.2.3.2. Regulación de yodo	43
5.2.3.3. Factores que influyen en la síntesis y liberación de hormonas tiroideas	43
5.2.3.4. Síntesis de T3 y T4	44
5.2.3.5. Importancia del selenio en la síntesis de hormonas tiroideas	46
5.2.3.6. Control de la secreción de hormonas tiroideas	48
5.2.3.7. Acciones biológicas de las hormonas tiroideas	49
5.2.3.8. Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas a nivel celular ..	51
5.3. Hipotiroidismo	51
5.3.1. Generalidades	51
5.3.2. Etiología	53
5.3.3. Factores de riesgo	55
5.3.4. Clasificación de hipotiroidismo	56
5.3.5. Signos y síntomas de hipotiroidismo	58
5.3.6. Fisiopatología de hipotiroidismo	59
5.3.6.1. Hipotiroidismo primario	59
5.3.6.1.1. Autoinmune	59
5.3.6.1.2. Iatrogénico	62
5.3.6.1.3. Yodo inducido	63
5.3.6.1.4. Inducido por fármacos no yodados	65
5.3.6.2. Hipotiroidismo secundario	65
5.3.6.2.1. Adenoma hipofisiario	66
5.3.6.2.2. Síndrome de Sheehan	66
5.3.6.2.3. Traumatismo	67
5.3.6.2.4. Hipofisitis	67
5.3.6.3. Hipotiroidismo terciario	68
5.3.7. Historia natural de hipotiroidismo	69
5.3.8. Diagnóstico de hipotiroidismo	70

5.3.9. Tratamiento de hipotiroidismo	73
5.3.10. Monitoreo de hipotiroidismo	74
6. Estrés	76
6.1. Definición de estrés	76
6.2. Tipos de estrés	76
6.2.1. Clasificación de acuerdo a su intensidad	77
6.2.1.1. Eustres o estrés positivo	77
6.2.1.2. Distres o estrés negativo	77
6.2.2. Clasificación de acuerdo a su duración	77
6.2.2.1. Estrés agudo	77
6.2.2.2. Estrés agudo episódico	78
6.2.2.3. Estrés crónico	79
6.3. Factores del estrés	80
6.3.1. Personalidad	80
6.3.2. Bioecológicas	81
6.3.3. Psicosociales	81
6.4. Síndrome general de adaptación	81
6.4.1. Fase de alerta o de shock	82
6.4.2. Fase de defensa	82
6.4.3. Fase de agotamiento de relajamiento	82
6.5. Fisiología del estrés	84
6.6. Modelo biopsicosocial	86
7. Trastornos afectivos	90
7.1. Generalidades	90
7.2. Clasificación de los trastornos afectivos	91
7.2.1. Trastorno depresivo	93
7.2.2. Episodio depresivo	93
7.2.3. Episodio maniaco	94
7.3. Factores de la depresión	94
7.3.1. Factores biológicos	95
7.3.2. Factores sociales	96
7.3.3. Factores psicológicos	96
7.3.4. Factores genéticos	97
7.4. Alteraciones de neurotransmisores	98

7.4.1. Serotonina	98
7.4.2. Noradrenalina	98
7.4.3. Dopamina	99
7.5. Fisiopatología de la depresión	99
7.6. Alteración del sistema inmune	101
7.7. Diagnóstico de depresión.....	103
7.7.1. Trastorno depresivo mayor	104
7.7.2. Trastorno distímico	104
7.7.3. Trastorno depresivo no especificado	104
7.8. Algoritmo de diagnóstico de la depresión	105
7.9. Tratamiento	106
7.9.1. Tratamiento no farmacológico	106
7.9.2. Tratamiento farmacológico	107
8. Análisis	108
9. Discusión	116
10. Conclusiones	118
iv. Referencias bibliográficas	119
v. Referencia de imágenes	123

i ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Porcentajes de uniones de las hormonas tiroideas con sus proteínas	46
Tabla 2. Selenoproteínas	47
Tabla 3. Medicamentos con mayor incidencia en trastornos de hipofunción tiroidea reportados por la FEDRA por frecuencia de notificación de grupo terapéutico	56
Tabla 4. Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo	58
Tabla 5. Criterios de diagnóstico de la CIE - 10	103

ii. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Anatomía del sistema límbico	22
Figura 2. Neuro modulación de la vía amigdalógica.....	28
Figura 3. Eje hipotálamo - hipófisis	30
Figura 4. Eje hipotálamo - hipófisis - suprarrenales y sus conexiones	32
Figura 5. Metabolismo y transporte de yodo	42
Figura 6. Síntesis de hormonas tiroideas	45
Figura 7. Mecanismo de activación e inactivación de las yodotironinas por las yodotironinas desyodinasas D1, D2 y D3	47
Figura 8. Secreción de hormonas tiroideas	48
Figura 9. Efectos de las hormonas tiroideas en el organismo	50
Figura 10. Alteración de la autotolerancia e inducción de autoinmunidad tiroidea	61
Figura 11. Ejemplos de los diversos tipos de tiroidectomía	62
Figura 11.A Ejemplos de los diversos tipos de tiroidectomía	63
Figura 12 . Esquema descriptivo del fenómeno Wolff Chaikoff	64
Figura 13. Hipotiroidismo terciario	69
Figura 14 Historia natural de hipotiroidismo	71
Figura 15 Algoritmo de diagnóstico de hipotiroidismo	72
Figura 16 Fases del estrés: Alarma, Resistencia y Agotamiento.....	83
Figura 17 Relación entre estrés y rendimiento	83
Figura 18 Producción de hormonas por el sistema nervioso vegetativo y el eje hipofisiosuprarrenal	87
Figura 19. Síntesis de la serotonina a partir del aminoácido Triptófano	89
Figura 20. Síntesis de dopamina, adrenalina y de noradrenalina	89
Figura 21. Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento de acuerdo con la clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud	92
Figura 22. Fisiopatología de la depresión	101
Figura 23. Modulación de la respuesta hormonal al estrés por parte del sistema nervioso central	102
Figura 24. Algoritmo de depresión	105
Figura 25 Estrés e hipotiroidismo	109
Figura 26. Origen metabólico de las hormonas suprarrenales	111
Figura 27. Inhibición de la síntesis de TRH	113

III. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina
ACTH	Hormona adrenocorticotrópica
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AH	Adenoma hipofisario
ALT	Alaninaamino transferasa
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
AMY	Amígdala
Anti-TG	Anticuerpos anti tiroglobulinas
Anti-TPO	Anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea
AP-1	Proteína activadora 1
APA	Asociación Americana de Psicología
ART-4	Factor de transcripción activador 4
AST	Aspartato aminotransferasa
ATP	Adenosín trifosfato
CD	Cluster of differentiation
CIE	Clasificación internacional de enfermedades
CRE	Sitio modulador de respuesta a AMPc
CRF	Factor liberador de corticotropina
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
CSP	<i>Cavum septum pellucidum</i>
DA	Dopamina
DIT	Diyodotirosinas
DMS-MD	Manual estadístico y diagnóstico de desórdenes mentales
EGF	Factor de crecimiento epidérmico
FEDRA	Sistema español de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano
FSH	Hormona foliculoestimulante
GH	Hormona del crecimiento
GHRH	Hormona liberadora de la hormona del crecimiento
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina
GR	Receptor de glucocorticoides
GRE	Glucocorticoides
GREc	Sitio de glucocorticoides compuesto

HCG	Gonadotropina coriónica humana
HHS	Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal
HHT	Eje hipotálamo-hipófisis-tiroides
HIPP	Hipocampo
HLA	Antígeno leucocitario humano
HP	Hipocampo precomisural
HRPD	Hipocampo retrocomisural
HS	Hipocampo supracomisural
IGF-1	Factor de crecimiento similar a la insulina
IL	Interleucina
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
INF	Interferón
ISRN	Inhibidor selectivo de la recaptura de noradrenalina
ISRS	Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina
LC	Locus coeruleus
LH	Hormona luteinizante
MIT	Monoyodotirosinas
MMPI	Inventario multiaxial de personalidad de Minnesota
MS	Médula suprarrenal
NA	Hormona Noradrenalina
NGF	Factor de crecimiento neural
NIS	Transportador de sodio/yoduro
NPVH	Núcleo Paraventricular del Hipotálamo
OMS	Organización de las naciones unidas
pCRE	Fosforilación de sitio de union de respuesta a AMPc
PRL	Prolactina
SHBG	Globulina fijadora de hormonas sexuales
SNC	Sistema Nerviosos Central
SPECT	Tomografía computarizada con emisión de fotones únicos
SOM	Somatostatina
T3	Triyodotironina
T4	Tetrayodotironina
T4L	Tetreyodotironina libre
TBG	Globulina de unión a la tiroxina

TGB	Tiroglobulinas
THL	Tetrayodotironina libre
Thox	Tiroxidasas
THR	Hormona tirotrófica
TPO	Enzima tiroperoxidasa
TR-β	Gen del receptor de hormona tiroidea
TRH	Hormona liberadora de tirotrófica
TSH	Hormona estimulante de tiroides
TSH-R	Receptores para la hormona estimulante de la tiroides
TSI	Inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides
TTR	Transtiretina
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

1. INTRODUCCIÓN

Desde finales de la década de los 80' comienza la explosión de investigación científica que establece categóricamente las formas en que los pensamientos, emociones y comportamiento modulan y median las funciones endocrinas e inmunológicas tal es el caso de publicaciones como: "Emociones, Inmunidad y Enfermedad: Una integración Teórica Especulativa", de George Solomon en el que le da el nombre de Psicoimmunología en el año de 1964 junto con la presentación del trabajo de Ader y Cohen sobre el condicionamiento clásico de funciones inmunológicas titulado: Condicionamiento Conductual de Inmunosupresión en el año de 1975, siendo estos los dos eventos con mayor trascendencia en el desarrollo de la psiconeuroinmunoendocrinología (Moscoso 2009).

Desde el siglo XX la depresión es un trastorno que se presentó en todo el mundo, ocupando el 5° lugar de discapacidad, con un 4 % de la carga total de enfermedades, afectando al menos un 20 % de mujeres y 12 % de hombres, a pesar de estas cifras se reportan más casos de muerte por suicidio en hombres en comparación con mujeres (Guadarrama, Escobar & Zhan, 2006). Para el 2015 la Organización Mundial de la Salud declaró que la depresión superó el 4 % de la población a nivel mundial y llegó a ocupar el 4° lugar de discapacidad en cuanto a la pérdida de años de vida saludable, afectando principalmente a mujeres, jóvenes y ancianos (DESCIFR3MO5, 2017).

Por otra parte en México se estima que un 9.2 % de la población ha sufrido dicho trastorno y en las mujeres ocupa el 1er lugar de discapacidad, mientras que en los hombres se encuentra en el noveno lugar, además se predice que una de cada cinco personas sufrirá depresión antes de los 75 años de edad, siendo los jóvenes las personas que presentaran tasas mayores. Junto con esto el INEGI documentó que 34.85 millones de personas se han sentido deprimidas, dentro de las cuales 14.48 millones eran hombres y 20.37 millones eran mujeres, dentro de estos datos 33.19 millones de personas no toman antidepresivos (DESCIFR3MO5, 2017). Un factor importante dentro de la epidemiología es que la mayor parte de las personas afectadas no son diagnosticadas y los síntomas quedan opacados por patologías orgánicas, tales como síndrome de fatiga crónica, distimia o anemia (Radanovic, Filakovic, Barkic, Mandic, Karner & Smoje, 2003).

Epidemiológicamente en comparación a la depresión, la segunda enfermedad endocrina más frecuente, después de la Diabetes mellitus, es el hipotiroidismo, dicho padecimiento causa cambios a nivel metabólico, fisiológico y bioquímico que a su vez puede afectar a la mayoría de los sistemas del organismo. El hipotiroidismo se puede clasificar en hipotiroidismo primario y secundario, el primero es originado por una falla en la glándula tiroidea, representando el 99 % de los casos, mientras que el secundario se origina ya sea por un déficit de la hormona estimulante de tiroides (TSH) o por alteraciones hipotalámicas/hipofisiarias afectando menos del 1 % de la población, por dicha razón sobresale el hipotiroidismo primario que a nivel mundial tiene una prevalencia que varía entre el 0.1 y el 2 % y al igual que la depresión esta enfermedad es 10 veces más frecuente en mujeres que en hombres, dichos porcentajes aumentan de un 7 a 10 % en personas mayores de 60 años. En cuanto a la incidencia anual, la cohorte de Whickham reporta la relación que tiene el hipotiroidismo primario en las mujeres, siendo esta de 3.5 por 1000 mujeres, en los varones la relación es de 0.6 por 1000 en hombres. El hipotiroidismo primario a su vez se clasifica en clínico y subclínico, con respecto al segundo de ellos, se reporta una incidencia de 3 a 9 % a nivel mundial, aumentando hasta un 10 % en mujeres mayores de 55 años y hasta un 20 % en varones mayores de 65 años, en México se da una prevalencia de hipotiroidismo primario del 1 %, por otro lado del 3 a 8 % corresponde al hipotiroidismo subclínico. Otro dato que se reporta es el hipotiroidismo clínico y subclínico en mujeres embarazadas, siendo estos del 0.2 al 0.5 % y de un 2 a 2.5 % respectivamente (IMSS, 2016).

1.1. JUSTIFICACIÓN

A pesar de que la depresión y el hipotiroidismo son dos problemas de salud diferentes en 1962 se empezó a observar una relación entre estos dos padecimientos cuando Wilson y colaboradores reportaron casos en donde 26 pacientes diagnosticados con hipotiroidismo 15 de ellos presentaban manifestaciones depresivas, posteriormente en 1969 Whybrow y colaboradores reportaron que en 7 pacientes con hipotiroidismo, 5 de ellos presentaban sintomatología depresiva y además uno de ellos incluso mostraba síntomas psicóticos. Estos autores señalaron que los pacientes con hipotiroidismo obtenían puntuaciones más elevadas en la escala de depresión del “Inventario Multiaxial de Personalidad de Minnesota” (MMPI), a comparación con los pacientes diagnosticados con hipertiroidismo. Al avanzar el tiempo se tienen registros de Jain y colaboradores (1972) en donde 30 pacientes con

hipotiroidismo, 13 de ellos estaban diagnosticados con trastorno depresivo de acuerdo con el "Inventario de Depresión" de Hamilton y Beck, revelando que los pacientes con hipotiroidismo grave obtuvieron los resultados más bajos en la escala de evaluación, más adelante se empleó la "Escala de Evaluación Psiquiátrica PSS y MMPI" a 19 mujeres diagnosticadas con hipertiroidismo mostrando altas puntuaciones para depresión y ansiedad (Radanovic, Filakovic, Barkic, Mandic, Karner & Smoje, 2003).

Cabe destacar la importancia de cada uno de los ejes y sistemas que componen el cuerpo humano, centrándonos en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides y el sistema límbico los cuales son la base de esta tesis ya que tienen funciones diferentes pero son vitales para un adecuado funcionamiento del organismo, además son diferentes anatómicamente e histológicamente y a pesar de esto se relacionan provocando patologías como la depresión que conllevan al hipotiroidismo o hipertiroidismo, con base en esto, a sus antecedentes y a la incidencia de ambas enfermedades es necesario proponer los mecanismos por el cual estas se relacionan, a través de la recopilación de información de diversas fuentes, empezando por la descripción del sistema límbico.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión bibliográfica de los trastornos afectivos (depresión) y los problemas asociados a la tiroides (hipotiroidismo o hipertiroidismo) mediante el análisis y revisión de artículos, revistas y publicaciones científicas para analizar la relación existente entre estas dos patologías.

2.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- 2.2.1. Considerar la importancia del tratamiento psicológico en pacientes con hipotiroidismo
- 2.2.2. Revisar el diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo
- 2.2.3. Revisar el diagnóstico y tratamiento de la depresión
- 2.2.4. Revisar las rutas metabólicas para la síntesis de hormonas tiroideas

3. SISTEMA LÍMBICO

3.1 GENERALIDADES

El sistema límbico ha sido considerado como un conjunto de estructuras cerebrales de transición situada entre un “primitivo” cerebro subcortical visceral y una cortical más evolucionada que responde a ciertos estímulos ambientales produciendo respuestas emocionales (López, Valdovinos, Méndez & Mendoza, 2009; Saavedra, Díaz, Zúñiga, Navia & Zamora, 2015), mediante el despliegue de generadores de patrones centrales, estos son cadenas neuronales capaces de promover patrones rítmicos de actividad motora y así controlar la actividad de los músculos faciales provocando una respuesta facial ante un estímulo específico (Saavedra, Diaz, Zúñiga, Navia & Zamora, 2015), además de ello se encuentra involucrado en procesos de memoria, al igual que en el comportamiento sexual y social por lo cual es un sistema de suma importancia para el control de las reacciones al estrés.

De igual manera el sistema límbico es el mayor órgano involucrado en el control de la reacción al estrés, en donde el hipocampo y la amígdala son dos zonas importantes para obtener una respuesta (Montoya & González, 2012).

3.2 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

El sistema límbico está compuesto por diferentes estructuras que se encuentran en el cerebro tal y como se observa en la figura 1 (dispuesta en un corte sagital), siendo estas:

- Circunvolución cingular
- Cisura longitudinal
- *Septum pellucidum*
- Hipotálamo
- Cuerpo mamilar del hipotálamo
- Fornix
- Amígdala
- Hipocampo

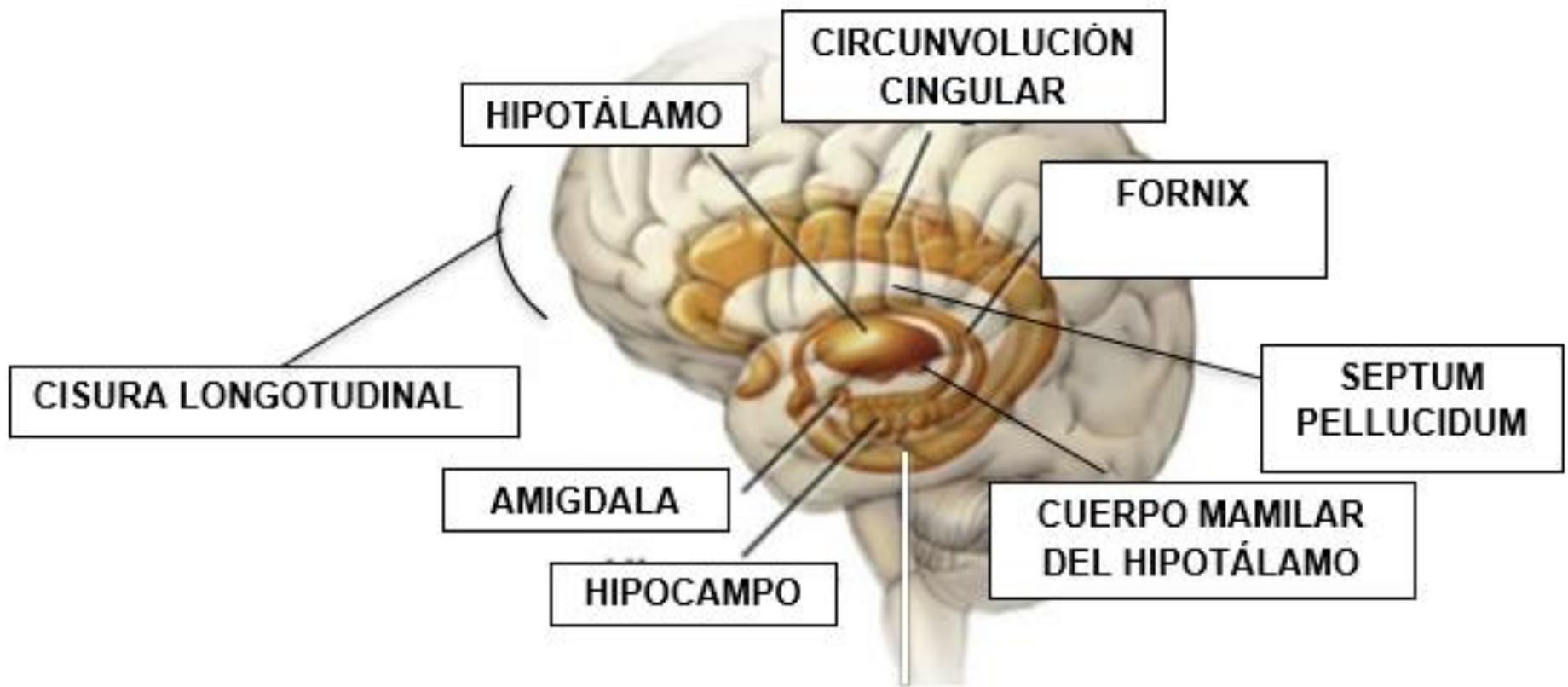


Figura 1. Anatomía del sistema límbico (Modificado de Bright Focus Foundation, 2000)

3.2.1 Circunvolución cingular

La circunvolución cingular es el *gyrus* cortical más prominente de la superficie medial del cerebro, se extiende desde la lámina terminal rostral a la comisura anterior hasta el esplenio del cuerpo calloso, es decir, que rodea en sí el cuerpo calloso y se encuentra limitada superiormente por el surco calloso marginal, dicha estructura realiza diferentes funciones como:

- Conexión entre los aspectos motores, cognitivos y emocionales
- Modula y procesa la expresión de los matices sutiles emocionales
- Interviene en la modulación del tono de la voz (tristeza, felicidad)
- Provoca sentimientos de ansiedad, placer y miedo
- Se encarga del aprendizaje de la vocalización emocional (formación de relaciones sentimentales)
- Movimientos de manos, al igual que el movimiento en tareas difíciles
- Papel relacionado con la motivación en el funcionamiento de la corteza pre-frontal para la realización de acciones voluntarias (González, Piquer, 2007; Saavedra, Díaz, Zúñiga, Navia; Zamora, 2015 & Fábrega, 2018).

Aunque parece tener una forma homogénea, en lo que respecta a su estructura y funcionamiento es heterogénea, siendo todavía su fisiología uno de los grandes retos de la neurociencia moderna. Dentro de sus componentes se han diferenciado un área cingular anterior, un área posterior y un área retrosplenial, todas ellas en función de la morfología de la superficie cortical (González & Piquer, 2007).

3.2.2 Cisura longitudinal

Se puede decir, de igual manera que la circunvolución cingular son pliegues del cerebro, de tal manera que van formando hendiduras llamadas fisuras o cisuras profundas y surcos superficiales, la cisura principal es la longitudinal ya que esta separa los dos hemisferios del encéfalo (González y Piquer, 2007).

3.2.3 *Septum pellucidum*

El *septum pellucidum* es una delgada lámina vertical, de morfología triangular formada por tejido nervioso (sustancia blanca y sustancia gris) que se encuentra cubierta a cada lado por epéndimo (membrana que tapiza los ventrículos cerebrales y el canal de la médula espinal). Se estira entre el fórnix y el cuerpo calloso. Hacia adelante ocupa el intervalo entre el cuerpo y el pico del cuerpo calloso. Se trata básicamente de una doble membrana con una cavidad cerrada semejante a una hendidura entre las membranas, formando una división entre las astas anteriores de los ventrículos laterales (Snell, 2007). Sirve como estación de relevo, conteniendo fibras que se comunican con el hipocampo e hipotálamo por lo que su ausencia producirá anomalías encefálicas como: displasia septo - óptica, anomalías del cuerpo calloso entre otras (Sartori, Anaya, Montenegro, Cayo & Barba, 2014). Es importante considerar que ciertas variantes del *septum pellucidum* como el *cavum septum pellucidum* (CSP) causan alteraciones cognitivas, presentando alteraciones a nivel de aprendizaje, verbal y sobre todo en la comprensión de frases, aunque el mayor trastorno asociado es el de la esquizofrenia (González, Gutiérrez & Peñuelas, 2015).

3.2.4 Hipotálamo

El hipotálamo es la parte del diencefalo que se extiende desde la región del quiasma óptico hasta el borde caudal de los tubérculos mamilares. Se halla por debajo del surco hipotalámico sobre la pared lateral del tercer ventrículo. El hipotálamo está dividido en 5 regiones (periventricular, infundibular, lateral, medial y rostral o preóptica) y a su vez se divide en dos zonas la medial y lateral, la primera zona tiene mayor cantidad de somas y menos fibras, aquí es en donde se concentra la mayor cantidad de núcleos, mientras que la segunda zona es pobre en somas neuronales pero rico en fibras. Microscópicamente está compuesto por pequeñas células nerviosas que están dispuestas en grupos o núcleos (agregados de cuerpos neuronales) (Snell, 2007; Sánchez & Román, 2004).

Fisiológicamente el hipotálamo controla e integra las funciones del sistema nervioso autónomo y el sistema endocrino desempeñando un papel vital en el mantenimiento de la homeostasis corporal. Participa en actividades como la regulación de la temperatura corporal, los líquidos corporales, los impulsos que llevan a comer y a beber, el sueño, el comportamiento sexual y la emoción, además regula el metabolismo de los lípidos, hidratos

de carbono y agua (Snell, 2007; Sánchez & Román, 2004). Además de estar implicado en el inicio de la respuesta inmunológica sus diferentes áreas tienen diversas funciones, tal es el caso del núcleo ventromedial que se encarga de la conducta defensiva, mientras que la regulación de las respuestas de tipo agresivo requiere también la participación del hipotálamo anterior (defensa afectiva). La función más importante de esta estructura es que es el responsable de los cambios vegetativos que acompañan a la emoción, provocando reacciones de ira, miedo, mansedumbre, hiperrealidad, cambios en los hábitos alimenticios e hipersexualidad (Sánchez & Román, 2004).

3.2.5 Cuerpo mamilar del hipotálamo

Los cuerpos mamilares del hipotálamo son una pareja de pequeñas estructuras encefálicas de forma esférica que están ubicados en el fórnix, también llamado trígono, un área que conecta al hipocampo (Torres, 2019).

Recibe aferencias de la corteza medial temporal, de los núcleos del septo y de los núcleos tegmentales del mesencéfalo. A su vez envía sus axones al núcleo anterior del tálamo y se conecta de vuelta con los núcleos tegmentales del mesencéfalo.

3.2.6 Fórnix

La comisura del fórnix está constituido por fibras nerviosas mielínicas y constituye el sistema eferente del hipocampo que se dirige hacia los cuerpos mamilares del hipotálamo. Las fibras nerviosas forman primero el alveolo, que es una capa delgada de sustancia blanca que cubre la superficie ventricular del hipocampo y luego converge para formar la fimbria. Las fimbrias de los dos lados aumentan en espesor y al alcanzar el extremo posterior del hipocampo, se arquean hacia delante por encima del tálamo y por debajo del cuerpo caloso para formar las columnas posteriores del fórnix. Luego las dos columnas se unen en la línea media para formar el cuerpo del fórnix (Snell, 2007).

La comisura del fórnix consiste en fibras transversas que cruzan la línea media de una columna a otra inmediatamente antes de formar el cuerpo del fórnix. La función de la comisura del fórnix es la de conectar las formaciones del hipocampo (Snell, 2007).

3.2.7 Hipocampo

El hipocampo es una elevación curva de sustancia gris que se extiende en toda la longitud del piso de la asta inferior del ventrículo lateral. Su extremo anterior está expandido y forma el pie del hipocampo. Se denomina hipocampo porque se asemeja a un caballito de mar en el corte coronal (Snell, 2007).

Este es un derivado telencefálico el cual está compuesto por las cortezas cerebrales más arcaicas. Los procesos de telencefalización, tanto filogenética como ontogenética, lo llevarán a la posición medial basal que ocupa. Esta estructura presenta tres componentes:

- a) Hipocampo retrocomisural, o hipocampo propiamente dicho (HRPD)
- b) Hipocampo supracomisural (HS)
- c) Hipocampo precomisural (HP)

De manera general el papel fundamental del hipocampo es el de formar nuevas memorias de acuerdo a la perspectiva de los eventos experimentados por el sujeto. Sin embargo, también se considera al hipocampo como parte de un sistema mayor de memoria responsable de la declarativa. Esta última incluiría, además de la episódica a la de los acontecimientos. Por otro lado, parece ser capaz de seleccionar los aspectos más relevantes de los menos relevantes de una experiencia específica con el objeto de transformarlos en memoria de largo plazo (Castro, Chico, Gordillo Domínguez & Portugal, 2007).

3.2.8 Amígdala

La amígdala, también conocida como complejo amigdalino, es un conjunto de núcleos, situado en la región subcortical del lóbulo temporal, en su parte antero medial, en lo más profundo del extremo anterior del hipocampo. Queda inmediatamente anterior a la formación hipocámpica y al extremo anterior de la asta temporal del ventrículo lateral (Ledo, Giménez & Llamas, 2017).

El complejo amigdalino recibe una gran cantidad de estímulos sensoriales aferentes de una forma altamente procesada. Recibiendo así fibras aferentes serotoninérgicas desde el rafe

mesencefálico, dopaminérgicas desde el área tegmental ventral y la sustancia negra y noradrenérgicas desde el *locus coeruleus* y *subcoeruleus* (Ledo, Giménez & Llamas, 2017).

Las dos vías eferentes principales del complejo amigdalino son la estría terminal y la vía amigdalófuga ventral. La estría terminal es un pequeño haz de fibras que tiene por objeto llevar la información a distintas zonas encefálicas, entre las que cabría destacar los núcleos preópticos, ventromedial, anterior y área hipotalámica lateral, núcleo caudado, así como las áreas anteriores del putamen, núcleo accumbens y núcleos septales, entre otros (Ledo, Giménez & Llamas, 2017).

La vía amigdalófuga ventral es el principal haz de fibras eferentes del complejo amigdalino. Este haz presenta la peculiaridad de que las distintas fibras tendrán un destino diferente según el núcleo o grupo nuclear donde se hayan originado. Así pues, los axones que provienen en su mayor parte de las células del grupo basolateral adoptarán una dirección medial a través de la sustancia innominada, para llegar finalmente al hipotálamo y núcleos septales, mientras que las fibras originadas en el núcleo central, girarán en sentido caudal, para descender de manera difusa por el tronco encefálico y terminar en los núcleos viscerales (motor dorsal del vago), núcleos del rafe (magno, oscuro y pálido) y otras áreas como el locus coeruleus, núcleos parabraquiales y sustancia gris periacueductal. La mayoría de estas áreas del tronco del encéfalo que reciben información desde el complejo amigdalino, proyectan de nuevo a esa estructura. La sustancia innominada, al igual que las células del grupo basolateral, origina proyecciones de forma difusa a la corteza cerebral, en comparación a la corteza prefrontal, cingular, insular y temporal inferior. Se ha sugerido que la emisión de estas fibras sería la activación de la corteza cerebral como respuesta a estímulos importantes desde el punto de vista conductual. Las conexiones anatómicas sugieren que el complejo amigdalino es uno de los componentes clave en el circuito central de la emoción, como se observa en la figura 2 (Ledo, Gimenez & Llamas, 2017).

Fisiológicamente la amígdala está implicada en el inicio de la respuesta de defensa, por dicha razón es considerada como una estructura esencial para el procesamiento emocional de las señales sensoriales, ya que recibe proyecciones de todas las áreas de asociación sensorial, de igual manera recibe aferencias talámicas. El conjunto de proyecciones, tanto talámicas como corticales, dota de un significado afectivo a las características estimulantes (Sánchez & Román, 2004).

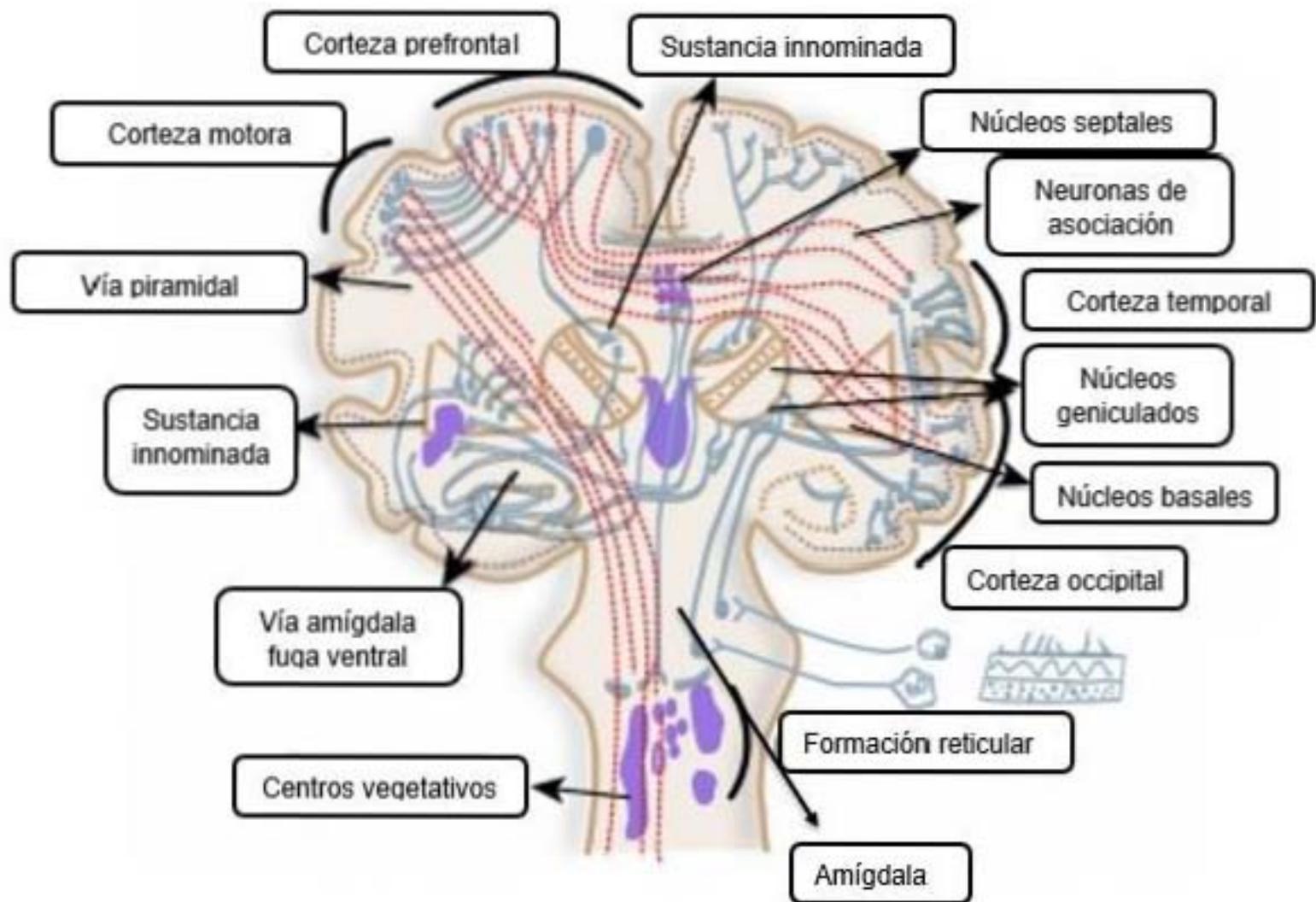


Figura 2. Neuro modulación de la vía amigdalófuga (Correa, 2013)

Como se mencionó la amígdala es una estructura necesaria para que pueda producirse una asociación entre los estímulos sensoriales y el afecto, en donde se encuentran implicadas los procesos de aprendizaje emocional (Ledo, Giménez & Llamas, 2017). Dentro de los conglomerados neuronales que conforman la amígdala encontramos a:

- Núcleos basolaterales: encargados de la caracterización de los estímulos.
- Núcleos centrales: quienes serán los responsables de la respuesta autónoma de las emociones.
- Núcleos corticomediales: estarán a cargo de las conductas provocadas por los estímulos olfatorios

De tal manera que la amígdala es necesaria para responder de un modo estereotipado y universal a los estímulos que engendran o señalan peligro, siendo su finalidad la de preparar al organismo de forma rápida para entrar en acción, sin necesidad de que éste deba realizar un procesamiento cognitivo complejo (Sánchez & Román, 2004).

Por último cabe destacar que las neuronas que conforman el sistema límbico proyectan sus axones directamente o a través del hipotálamo ventromedial hacia el núcleo paraventricular; ahí se activa el sistema nervioso simpático formando y liderando neuropéptidos como CRH y vasopresina que estimulan la liberación de ACTH (hormona adrenocorticotrópica), que a su vez estimula la liberación de cortisol por la corteza suprarrenal, como se esquematiza en la figura 3 en donde se observa la relación entre el hipotálamo y la hipófisis con el organismo (Montoya & González, 2012), es decir que mediante la estimulación del hipotálamo, específicamente la zona paraventricular, la cual es capaz de dar respuesta a las necesidades de energía cambiantes del organismo, modula la velocidad de la tasa metabólica mediante las neuronas hipofisiotrópicas puesto que sintetizan péptidos cuya exclusiva función es la de regular tanto el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo (HHT) dirigido por la hormona liberadora de tirotrina (TRH), una alteración puede provocar hipotiroidismo o hipertiroidismo, el eje hipotálamo- hipófisis-suprarrenal (HHS), cuya regulación depende de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y su desregulación puede causar síndrome de ovario poliquístico y también el hipotálamo-hipófisis-gonadal (De Gortari, González, Jaimes, Estrada, Mancera, García & Amaya, 2012).

Al trabajar en conjunto el sistema límbico y los demás ejes que conforman el cuerpo humano, es necesario considerar el estado emocional de una persona como parte fundamental para la homeostasis del organismo y por dicha razón es importante hablar de los problemas emocionales como la depresión y los ejes HHS y HHT, que son temas claves para el desarrollo de este documento.

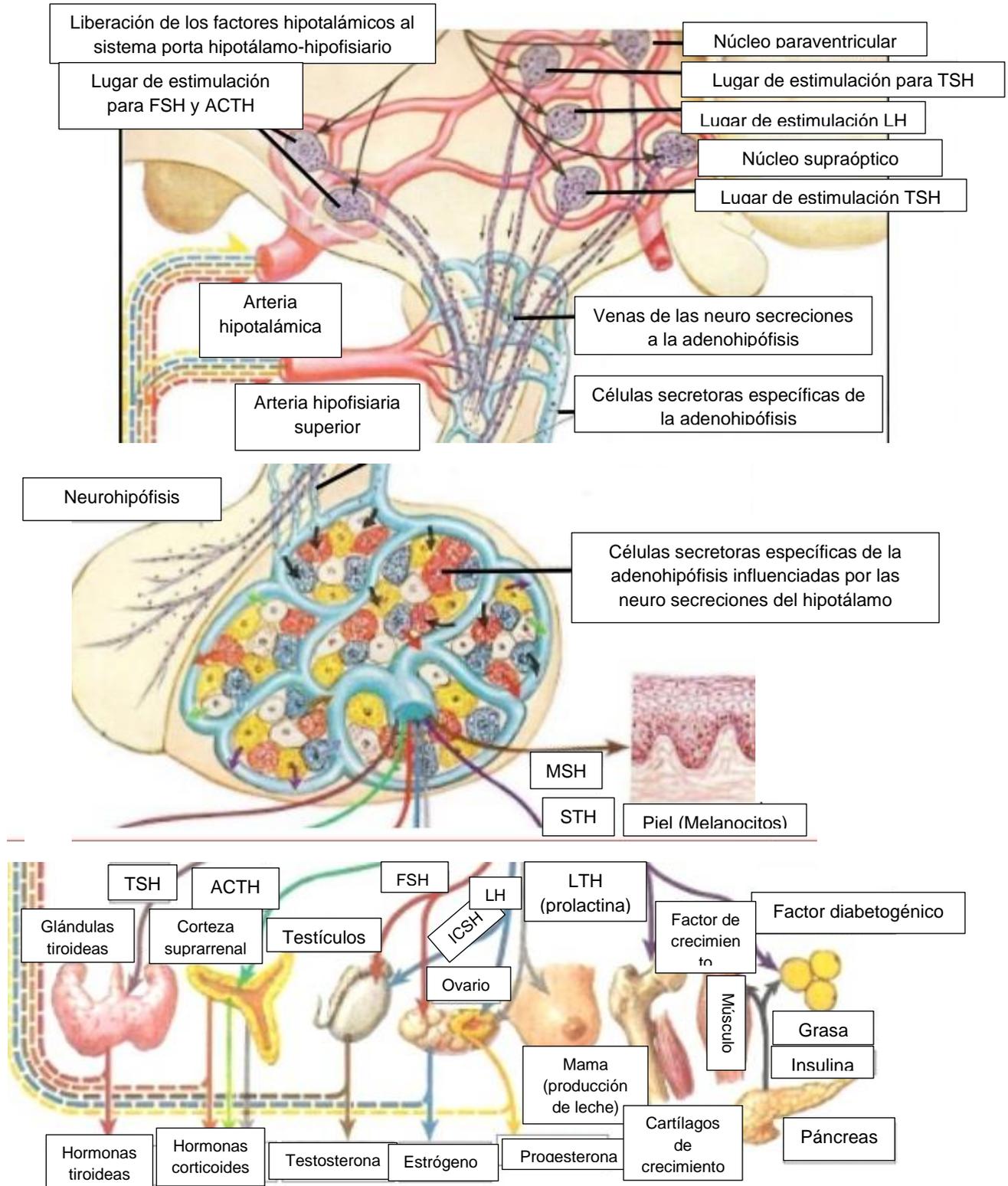


Figura 3. Eje Hipotálamo - hipófisis En donde se observa cómo funciona el eje hipotálamo-hipófisis y su relación con diferentes órganos del cuerpo humano (Tortora,

4. EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-SUPRARRENALES

4.1 GENERALIDADES

Un eje es el conjunto de órganos que trabajan en armonía para regular ciertas funciones que son necesarias para el organismo, uno de los ejes más importantes es el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (ver figura 4). Como lo indica su nombre este eje va a estar conformado por tres órganos: el hipotálamo, la hipófisis y las glándulas suprarrenales. Es importante tener en cuenta que si el hipotálamo no segrega CRH entonces la hipófisis no va a sintetizar ACTH y por lo tanto las glándulas suprarrenales no producen andrógenos, entrando en un estado de reposo, es decir que en un eje cada órgano necesita del otro para poder funcionar.

Entre otras funciones que encontramos en este eje es la movilización de energía en condiciones de aporte de energía reducido, como la hipoglucemia; en respuesta a esto, el hígado y el riñón incrementan la producción endógena de glucosa (Montoya & González, 2012).

Otro punto importante es que este eje se encarga de dar respuesta al estrés mediante las conexiones que se dan entre las neuronas del sistema límbico que proyectan sus axones directamente a través del hipotálamo ventromedial hacia el núcleo paraventricular; ahí, cuando se activa el sistema nervioso simpático, se forman y liberan neuropéptidos como la CRH y vasopresina, que estimulan la liberación de ACTH, que a su vez estimula la liberación de cortisol por la corteza suprarrenal (Montoya & González, 2012).

4.2 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Los diversos órganos del cuerpo humano no participan necesariamente en un solo eje o sistema, cada uno puede participar en diferentes ejes como es el caso del hipotálamo y de la hipófisis por lo que debemos de considerar otros aspectos de cada órgano respecto al eje en el que se encuentra implicado.

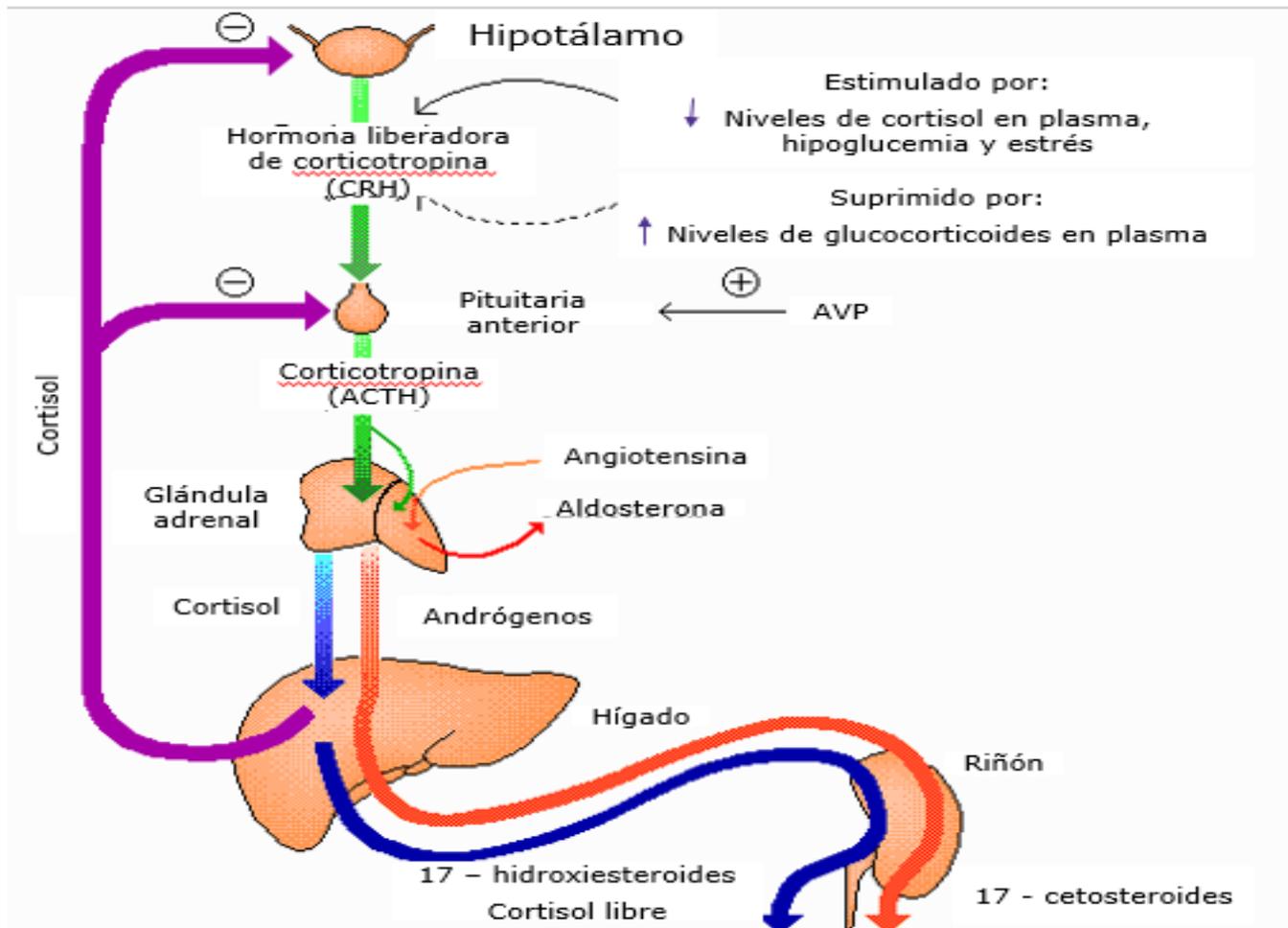


Figura 4. Eje hipotálamo - hipófisis - suprarrenales y sus conexiones (modificada de (Escalona, 2019))

4.2.1 Hipotálamo

Otras características que podemos mencionar es que, el hipotálamo actúa en la liberación de las hormonas hipofisarias (Snell, 2007; Sánchez & Román, 2004), regulando las actividades de la tiroides, glándulas suprarrenales y gónadas. Como se mencionó el hipotálamo tiene una acción endocrina, que está basada por péptidos (hormonas), una de las más importantes es la hormona liberadora de tirotrópina (THR), otras hormonas que secreta el hipotálamo son la hormona liberadora de corticotropina (CRH), hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH), hormona liberadora de gonadotropina (GnRH o FSH), entre otras (Brandan, Llanos, Miño, Gerometta & Sandrigo, 2002).

4.2.2 Hipófisis

La glándula hipofisaria es una estructura compleja, formada por tejido glandular y tejido nervioso, se encuentra alojada en la *silla turca*, siendo esta una cavidad de paredes óseas ubicada en el hueso esfenoides. Se halla separada de la cavidad craneal por una extensión de la duramadre, denominada diafragma de la hipófisis, a través de la cual llegan el tallo infundibular y los vasos. Anatómicamente está constituida por dos sectores diferenciados: la porción glandular o adenohipófisis y la porción venosa o neurohipófisis. La adenohipófisis consta de tres componentes: *pars distalis*, *pars tuberalis* y *pars intermedia*, de igual manera la neurohipófisis está compuesta por tres partes: *lóbulo neural o proceso infundibular*, *tallo infundibular* y *eminencia media*. Aunque la eminencia media se clasifica anatómicamente como parte de la neurohipófisis y es atravesada por fibras de los núcleos supraópticos y paraventricular, en realidad está vinculada fundamentalmente con la regulación de la hipófisis anterior. Histológicamente en la adenohipófisis se identificaron tres tipos de células epiteliales divididas en cuanto a su afinidad por diferentes colorantes: cromóforas (48 a 65 %), eosinófilas (25 a 44 %) y basófilas (7 a 12 %), sin embargo, en estudios posteriores con ayuda de técnicas de inmunocitoquímica se pudieron diferenciar seis grupos de células nombradas según la hormona que secretan, siendo estas las siguientes:

- **Células corticotropas:** constituyen un 20 % del total de las células secretoras, ubicadas en la parte central y media, que produce la hormona adrenocorticotropa (ACTH), la beta - lipotrofina y endorfinas.

- **Células gonadotropas:** sintetizan y segregan gonadotropinas como la hormona foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH), activina y folistatina. Abarcan de un 10 a un 15 % de las células secretoras localizadas en la *pars distalis*.
- **Células lactotropas:** abarcan de un 15 a 25 % del total de células sintetizando y segregando prolactina (PRL).
- **Células somatotropas:** la hormona del crecimiento o somatotropina (GH o STH) es segregada por este tipo de células ocupando de un 35 a 45 % del total de células ubicadas en las alas laterales de la adenohipófisis.
- **Células tirotropas:** son el 5 % del total de células que sintetizan y segregan tirotropina (TRH).
- **Células melanotropas:** diseminadas por la zona intermedia, sintetizan y segregan la hormona melanotropa y endorfinas, siendo funcional únicamente en la etapa fetal (Brandan, Llanos, Reyes & Rodríguez, 2011; Escobar, 2006).

La *pars intermedia*, situada entre la *pars anterior* y la *pars posterior*, forma una estrecha banda cuyas paredes se hallan recubiertas de epitelio cuboidal, ciliado en ocasiones, con tendencia a secretar material coloide que a veces forma una zona quística apreciable a simple vista. La *pars posterior* o *pars nervosa* derivada del hipotálamo, se halla unida a este por el tallo de la hipófisis, la conforman axones, células gliales y una trama capilar abundante que permite el transporte de la neurosecreción hormonal de oxitocina y vasopresina u hormona antidiurética, que sintetizan las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, a los órganos blanco correspondientes. (Escobar, 2006).

Además, entre el hipotálamo y la hipófisis existen relaciones nerviosas y vasculares. Así, desde los núcleos supraópticos y paraventriculares localizados en la zona supraóptica o anterior del hipotálamo, se proyectan los axones que nacen de los cuerpos neuronales que conforman estos núcleos, estas fibras nerviosas finalizan en la neurohipófisis en la proximidad de los capilares. Las relaciones vasculares entre el sistema nervioso y la hipófisis, conforman lo que se conoce como sistema portal hipotálamo-hipofisario. La irrigación de ambas estructuras es suministrada por la carótida a través de las arterias hipofisarias superior e inferior (Brandan, Llanos, Reyes & Rodríguez, 2011; Escobar, 2006), gracias a esta arteria las hormonas previamente mencionadas pueden transportarse a todo

el organismo estimulando diferentes órganos del cuerpo humano, un ejemplo de esto es la síntesis del cortisol mediada por la ACTH.

4.2.3 Suprarrenal

Las glándulas suprarrenales son estructuras con forma de triángulo situadas en el retroperitoneo, por encima o mediales a los polos renales, irrigadas por las arterias suprarrenales superior, media e inferior, formadas anatómicamente por la corteza suprarrenal y la médula suprarrenal, ambas inervadas por el sistema nervioso autónomo, por lo tanto son estructuras que regulan las respuestas al estrés, como el hipotálamo

Un 90 % de la glándula es constituida por la corteza suprarrenal que “envuelve” a la médula, de tal forma que ambas partes se encuentran contenidas en una cápsula fibrosa, muy vascularizadas, recibiendo su irrigación arterial principal a partir de las arterias frénica inferior, renales y aorta, presentando una circulación de tipo sinusoidal, transportando hormonas esteroideas, allí sintetizadas, a la médula suprarrenal (MS). El drenaje venoso se realiza mediante una vena central para cada glándula. La vena suprarrenal derecha drena directamente a la cava y la suprarrenal izquierda a la vena renal izquierda. Como se mencionó la glándula suprarrenal recibe inervación proveniente del sistema nervioso autónomo, lo que va a permitir la regulación de la secreción de catecolaminas por la MS que modulan a su vez la secreción de esteroides suprarrenales (Romano & Pedernera, 2018; González & García, 2011).

Desde el punto de vista histológico se pueden distinguir tres zonas en la corteza adrenal, compuesta principalmente por células cromafines productoras de hormonas (González & García, 2011):

- **Zona de glomérulos:** encargada de la producción de aldosterona; en ella, la actividad de la 17 alfa - hidroxilasa es deficiente y por tanto, no puede producir cortisol ni andrógenos.
- **Zona fascicular:** es la zona de mayor grosor, y produce cortisol y andrógenos. Las células que la componen son grandes y ricas en lípidos denominándose células claras.

- **Zona reticular:** rodea a la médula y secreta también cortisol y andrógenos. Las células de esta zona son pobres en lípidos, pero contiene granos de lipofucsina. Es importante recordar que tanto la zona fascicular como la reticular están reguladas por hormona adrenocorticotropa (ACTH) (González & García, 2011).

Se postula que la zona fasciculada puede responder de manera aguda a la secreción de ACTH, mientras que la reticular mantendría la secreción basal de glucocorticoides, en cambio la zona medular, es la encargada de liberar adrenalina y noradrenalina tras la estimulación a través de los nervios simpáticos. Por término medio, alrededor del 80 % de la secreción es adrenalina y el 20 % noradrenalina, aunque estas proporciones pueden cambiar considerablemente en diferentes situaciones fisiológicas. La corteza suprarrenal secreta un grupo de hormonas llamadas corticosteroides, sintetizadas a partir del colesterol y tienen fórmulas químicas parecidas. Sin embargo, pequeñas diferencias de sus estructuras moleculares les confieren funciones distintas (González & García, 2011).

La corteza suprarrenal secreta principalmente dos tipos de hormonas, los mineralocorticoides y los glucocorticoides, además de pequeñas cantidades de andrógenos cuyos efectos son similares a los de la testosterona. En condiciones fisiológicas, estos andrógenos no son muy importantes, pero en algunas anomalías de la corteza suprarrenal pueden secretarse en grandes cantidades y producir efectos masculinizantes (González & García, 2011).

5. EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-TIROIDES

5.1 GENERALIDADES

En este eje el hipotálamo influye sobre la secreción de hormonas hipofisiarias de forma positiva (hormona liberadora de tirotropina: TRH) o negativa (dopamina: DA, somatostatina: SOM). La hipófisis estimula la actividad del tiroides dependiente de la secreción de tirotropina (TSH). A su vez, la glándula tiroides segrega la tetrayodotiroxina (T4) y triyodotironina (T3), que influyen tanto en la hipófisis como así misma, debido a la cantidad de T4, mientras que T3 influye negativamente sobre la secreción de TSH, de modo que la disminución de la actividad de la glándula tiroides incrementa la secreción de TSH y viceversa (Ares, Quero & Morreale, 2009).

Las hormonas tiroideas tienen una acción en diferentes órganos, entre los cuales encontramos a:

- Hipófisis: en donde regulan negativamente la transcripción tanto de genes de la subunidad alfa como beta de la TSH; mecanismo mediado por la desyodación intracelular de T4 en T3.
- Gónadas: las hormonas tiroideas provocan variaciones en las concentraciones de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que implica cambios en la fracción libre de las hormonas sexuales.
- Tejido nervioso y cerebro: una de las proteínas reguladas por T3 es el factor de crecimiento neural (NGF), mediador del desarrollo psicomotor, así como también de otras proteínas y glucósidos del axón que participan en la mielinización.
- Hígado: las hormonas tiroideas producen el estímulo de las enzimas que regulan la lipogénesis y la lipólisis, inducen las síntesis de transaminasas (AST y ALT), de proteínas plasmáticas (albúmina) y de la enzima málica.
- Hueso: se da la estimulación tanto de la osteogénesis como de la osteólisis.
- Corazón: se produce un efecto inotrópico y cronotrópico positivo a través de la inducción de la síntesis del piruvato deshidrogenasa que sumado a las acciones sobre las mitocondrias y la bomba de Na^+/K^+ ATPasa disminuye la resistencia vascular sistémica, Además las hormonas tiroideas pueden regular el número de

receptores β -adrenérgico en el corazón, incrementando la sensibilidad a catecolaminas.

- Músculo esquelético: favorecen la acción contráctil, la biosíntesis de miosina y de enzimas lisosómicas. Aumenta la actividad de creatinínquinasa. También facilitan la captación de glucosa.
- Tejido adiposo: tienen un papel importante en el desarrollo y función en el tejido adiposo blanco y pardo. Pueden inducir la diferenciación del tejido adiposo y estimular la proliferación de los adipocitos desde los preadipocitos. Estas células expresan TR α 1 como TR β 1, siendo predominante el primero (Brandan, Llanos, Miño & Ruiz, 2007).

5.2 ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA

5.2.1 Hipotálamo

Este órgano ejerce un control estimulante dentro de las funciones de este eje, ejercido por la TRH el cual es un tripéptido modificado producido por las neuronas hipotalámicas de los núcleos supraóptico y paraventricular, llegando hasta la hipófisis anterior a través del sistema porta hipotálamo-hipofisiario. La TRH actúa sobre receptores de membrana, estimulando tanto la síntesis como la secreción de TSH. Se considera que la función de la TRH es fijar el punto de ajuste del mecanismo de retroalimentación negativo hipófisis-tiroides.

Además de la TRH y otros factores hipotalámicos como la dopamina y la somatostatina pueden inhibir la secreción de TSH, pero sus efectos son de menor importancia que el de la TRH. La noradrenalina y la serotonina también pueden inhibir la secreción de TSH. Tomando en cuenta que los glucocorticoides también pueden afectar la secreción de TSH hipofisaria.

5.2.2 Hipófisis

La TSH es una glucoproteína segregada por las células tirotropas adenohipofisarias. Está compuesta por dos cadenas α y β . La cadena α es idéntica a la de LH, FSH Y HCG. La

cadena β es la reconocida por el receptor de membrana del tirocito (unidad funcional de la tiroides). Ambas cadenas deben estar unidas para que la hormona tenga actividad biológica.

La TSH aumenta la captación de yoduro y la síntesis de tiroglobulinas, su yodación y acoplamiento, la endocitosis de la tiroglobulina yodada y su proteólisis (Tortora & Derrickson, 2010).

5.2.3 Tiroides

La glándula tiroides tiene forma de mariposa, localizada justo debajo de la laringe, compuesta por dos lóbulos: derecho e izquierdo, ubicados a ambos lados de la tráquea, conectados por un istmo (pasaje angosto) anterior a la tráquea. En su mayor parte se encuentra constituida por los folículos tiroideos (células foliculares), los cuales son una estructura esférica con una cavidad central llena de sustancia coloide (que almacena la principal proteína de dicha estructura, tiroglobulina) y rodeada de una monocapa de células epiteliales cuboides llamadas tirocitos, la unidad funcional de la tiroides, los tirocitos se extienden hacia la luz del folículo, por una membrana basal, cubriendo a los folículos tiroideos en su totalidad, su forma cambia conforme a las concentraciones de la TSH, cuando esta hormona es secretada los folículos adoptan la forma cuboide y cilíndrica achatada, al estar inactiva los folículos son escamosos o achatados (Tortora, & Derrickson, 2010; Brandan, Llanos, Horak, Tannuri & Rodríguez, 2014). Además de esto las células foliculares se encuentran recubiertos por una cápsula de tejido conectivo fibroso y separado entre sí por tejido conectivo interfolicular ricamente vascularizado. Otro tipo de células que conforman a la glándula tiroides son las células parafoliculares o células C (Brandan, Llanos, Horak, Tannuri & Rodríguez, 2014).

Las células foliculares producen dos hormonas: la tetrayodotiroxina (T4), porque contiene cuatro átomos de yodo y la triyodotironina (T3), que contiene 3 átomos de yodo. A su vez las células parafoliculares que se encuentran entre los folículos, producen la hormona calcitonina, que ayuda a regular la homeostasis del calcio (Tortora, & Derrickson, 2010).

5.2.3.1 Metabolismo y síntesis de Yodo

El yodo activado es un oligoelemento de gran importancia para la síntesis de hormonas tiroideas, se obtiene exclusivamente de la dieta, por lo tanto, cuando el bolo llega al estómago el yodo es liberado e hidrolizado parcialmente, posteriormente llega al intestino delgado proximal, donde es absorbido, una vez absorbido pasa al hígado y en el riñón se termina de hidrolizar. Un punto importante a considerar es que si el individuo tiene reservas de yodo adecuadas, sólo se va a absorber un 10 % del yodo ingerido, mientras que el 90 % del yodo va a ser eliminado por la orina en un tiempo de 10 horas. Este yoduro pasa al torrente circulatorio mediante su unión a la albúmina para posteriormente ser captado por el riñón, las células gástricas, las glándulas salivales, la glándula mamaria lactante y es captado principalmente por la tiroides en un 70 a 80 % (Tortora, & Derrickson, 2010; García & García, 2016).

La captación de yoduro está mediada por el simportador de Na^+/I^- (NIS) que se expresa en la membrana basolateral de las células foliculares de la tiroides, donde se expresa con mayor eficacia, también en células del estómago, glándulas salivales, las glándulas mamarias durante la lactancia y la placenta. NIS se expresa en varios tejidos, es una glicoproteína intrínseca de la membrana plasmática que cataliza el transporte activo de yoduro mediante el acoplamiento de la translocación de sodio hacia el interior de la célula. Se ha demostrado también que NIS es una fosfoproteína y que TSH modula su patrón de secreción de dos formas (Brandan, Llanos, Miño & Ruiz, 2007):

1. Niveles bajos de yodo aumentan la cantidad de NIS y estimula su captación.
2. Niveles elevados suprimen la expresión del NIS y la captación de yodo.

Para la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas las células foliculares realizan una serie de funciones especializadas, siendo estas:

- La captación de yodo mediante la proteína NIS
- Transporte de las hormonas tiroideas desde la membrana basal a la membrana apical
- Oxidación del yodo mediante tiroxidasas (thox), en esta oxidación el yoduro se convierte en yodo activado

- Yodación mediante la tiroperoxidasa (TPO) para producir las yodotironinas hormonalmente inactivas. Se forman las monoyodotirosinas (MIT) y diyodotirosinas (DIT)
- La TPO nuevamente participa, en el acoplamiento de las yodotirosinas para formar las yodotironinas hormonalmente activas, que son las T4 y T3
- Captación de gotitas de coloide por endocitosis
- Ruptura proteolítica de los enlaces Tg - HT, con liberación de T4 y T3 a la sangre

Por último, el yodo se elimina en forma de yoduro por el riñón y en menor cantidad por las heces sobre todo en forma de yodo orgánico (ver figura 5) (Brandan, Llanos, Miño & Ruiz, 2007).

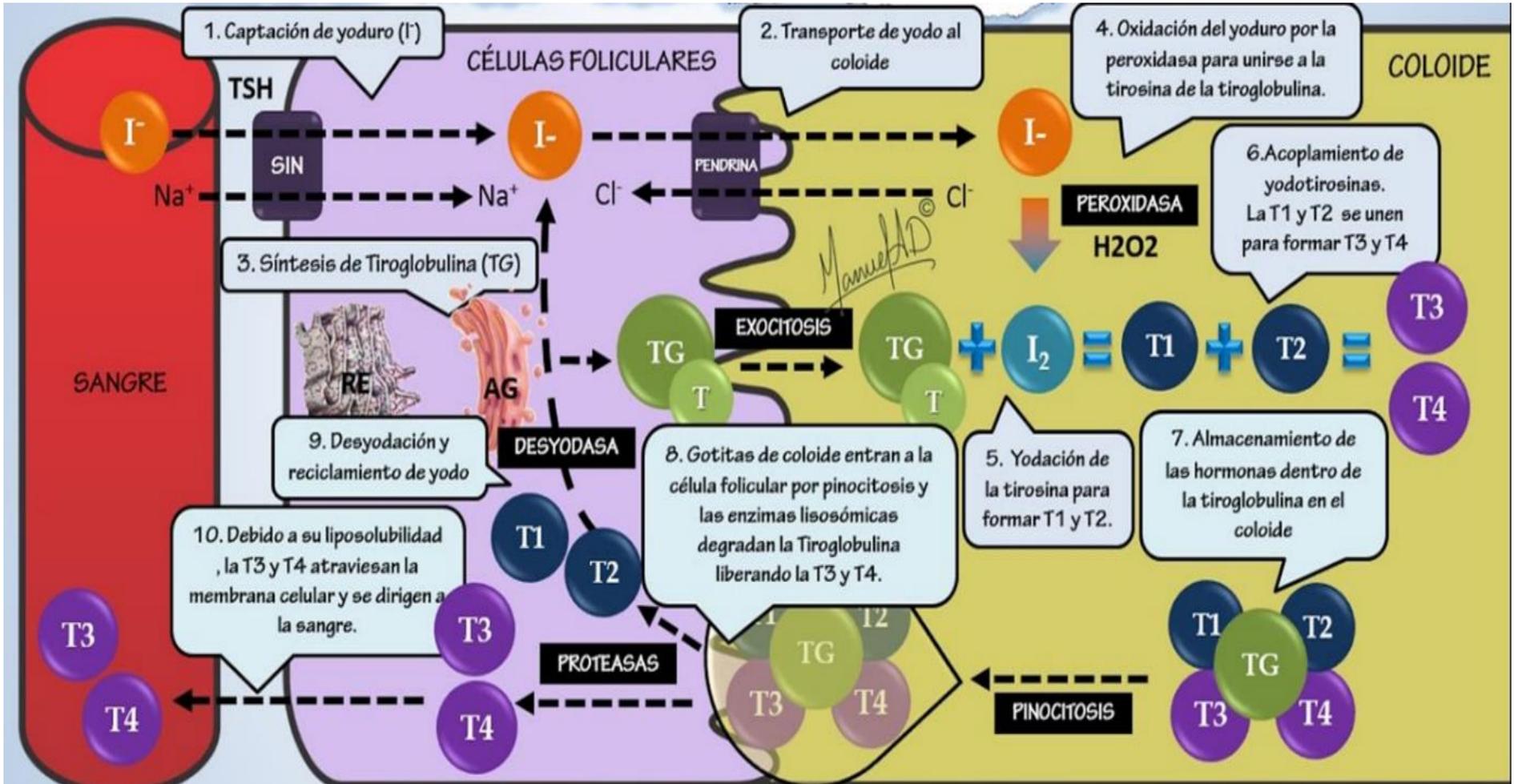


Figura 5. Metabolismo y transporte de yodo (Aprendizaje Médico UNACH, 2018)

5.2.3.2 Regulación del yodo

Incluso en ausencia de TSH, la glándula tiroides tiene la capacidad de regular la cantidad de yodo que capta y la hormona que sintetiza. Ante un incremento agudo del aporte de yodo, se produce un bloqueo de la organificación del yodo, fenómeno conocido como efecto Wolf-Chaikoff. Se trata de un proceso reversible, ya que la organificación del yodo se reanuda cuando las concentraciones séricas de yodo disminuyen. De esta manera, la autorregulación de la glándula impide el hipertiroidismo inicial por exceso de yodo y el hipotiroidismo subsiguiente que podría resultar de un bloqueo prolongado. Los mecanismos subyacentes del efecto Wolf-Chaikoff son complejos e implican una regulación aguda de varios genes y proteínas en los tirocitos. Las concentraciones elevadas de yodo reducirían tanto los niveles de RNAm del NIS, como la expresión de proteínas mediante un mecanismo transcripcional (Brandan, Llanos, Horak, Tannuri & Rodríguez, 2014).

5.2.3.3 Factores que influyen en la síntesis y liberación de hormonas tiroideas

Hay una amplia gama de factores que pueden influir en la liberación de las hormonas tiroideas, entre ellos encontramos:

- Un aumento de la síntesis de la tiroglobulina
- El aumento de la secreción de tiroxina y triyodotironina por las glándulas tiroides gracias a la TSH
- Un aumento de la expresión de los receptores de TSH
- Un incremento en la actividad de NIS
- Endotelinas y citocinas
- La inhibición del efecto proliferativo ejercido por TSH debido a la somatostatina
- El aumento de la yodación de la tirosina y su acoplamiento para formar las hormonas tiroideas
- El factor de crecimiento epidérmico (EGF)
- El factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF-I) reprime la expresión de NIS
- Un aumento de la proteólisis de la tiroglobulina intrafolicular
- La expresión de NIS se ve reprimida por el factor transformador del crecimiento- β (TGF- β)

- Al existir un aumento o disminución del tamaño de la glándula tiroides puede provocar un incremento o disminución de las hormonas (Brandan, Llanos, Miño & Ruiz, 2007).

5.2.3.4 Síntesis de T3 y T4

En la figura 6 se muestra la síntesis de T3 y T4 que se explica a continuación:

- Atrapamiento de yoduro: captación de yodo por las células foliculares, por transporte activo desde la sangre hacia el citosol.
- Síntesis de tiroglobulinas (TGB): glicoproteína producida en el retículo endoplásmico rugoso, modificado en el complejo de Golgi y almacenada en vesículas secretoras, para ser liberadas en la luz del folículo.
- Oxidación del yoduro: algunos de los aminoácidos en la TGB son tirosinas que van a ser yodadas, dado que los iones yoduros cargados negativamente no pueden unirse a la tirosina, hasta sufrir una oxidación. A medida que los iones yoduro se oxidan pasan a través de la membrana hacia la luz del folículo.
- Yodación de tirosina: las moléculas de yodo reaccionan con las tirosinas que son parte las TGB, a esta unión se le conoce como monoyodotirosina (T1), una segunda yodación produce diyodotirosina, formando un material pegajoso que se acumula y se almacena en la luz del folículo tiroideo, llamado coloide.
- Unión de T1 Y T2: durante el último paso en la síntesis de la hormona tiroidea, dos moléculas de T2 se unen para formar T4 o una T1 y una T2 se unen para formar T3.
- Pinocitosis y digestión del coloide: el coloide vuelve a entrar en las células foliculares por pinocitosis y se unen a los lisosomas. Enzimas digestivas en los lisosomas degradan la TGB, liberando moléculas de T3 Y T4
- Secreción de hormonas tiroideas: la liposolubilidad de la T3 Y T4, permite su difusión a través de la membrana plasmática hacia el líquido intersticial y luego hacia la sangre.

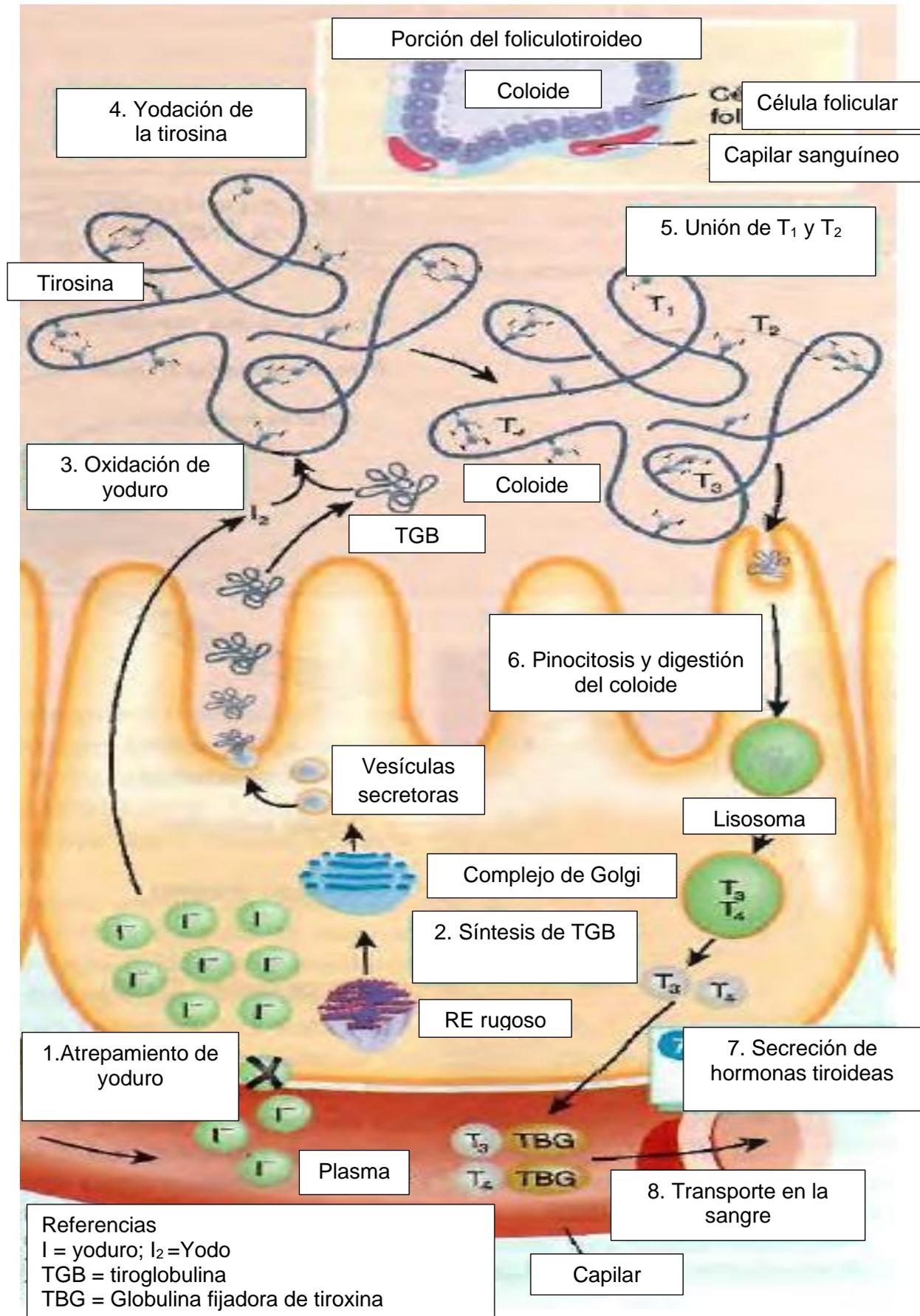


Figura 6. Síntesis de hormonas tiroideas (Tortora & Derrickson, 2010)

Hay una gran importancia que ejercen estas hormonas sobre el cuerpo humano, estas necesitan de transportadores para poder llegar a su órgano diana, entre estas tenemos a (Brandan, Llanos, Miño & Ruiz, 2007):

- Globulina de unión a la tiroxina (TBG)
- Transtiretina (TTR)
- Albúmina

Con ayuda de estas proteínas transportadoras las reservas de las hormonas (T3 y T4) aumentan, al igual que retrasan la depuración hormonal y regulan el suministro de hormonas determinadas regiones hísticas. La producción de TBG está bajo el control de los estrógenos, por lo que hay un aumento de TBG y de las concentraciones de T4 y T3 en mujeres que reciben anticonceptivos orales y en el embarazo. La TTR se origina en el hígado y en los plexos coroideos y se ha implicado en el mecanismo de entrada de T4 en el sistema nervioso central (Brandan, Llanos, Miño & Ruiz, 2007).

Tanto la T4 como la T3 pueden unirse a la TBG, TTR y a la albúmina en diferentes porcentajes, lo cual se puede observar en la tabla 1.

Tabla 1. Porcentajes de uniones de las hormonas tiroideas con sus proteínas (Brandan, Llanos, Miño & Ruiz, 2007)

Hormona /Proteína	TBG	TTR	Albúmina
T3	80	10	10
T4	70	10	20

5.2.3.5 Importancia del selenio en la síntesis de hormonas tiroideas

El selenio es un elemento esencial que realiza su acción como cofactor de las selenoproteínas, un conjunto discreto de proteínas que poseen el inusual aminoácido selenocisteína; un análogo de la cisteína, que contiene selenio en lugar de azufre. La selenocisteína es un aminoácido más reactivo a comparación de la cisteína, involucrado en

procesos de oxido-reducción. Las selenoproteínas son importantes ya que mantienen la homeostasis redox, participando en el metabolismo de las hormonas tiroideas, en la maduración de los espermatozoides y en la función muscular.

Las yodotironinas desyodinasas (familia de selenoproteínas); en humanos existen 3 desyodinasas todas selenoenzimas las cuales se observan en la tabla 2.

Tabla 2. Selenoproteínas (García & García, 2016)

Selenoproteinas	Acción
Desiodinasa 1	Es responsable de aproximadamente 80 % de la T3 circulante (tiroides, hígado y riñones)
Desiodinasa 2	Cataliza la conversión de T4 en T3 en los tejidos (sistema nervioso central, placenta, tiroides, músculo cardíaco y esquelético)
Desiodinasa 3	Enzima inactivadora: convierte T4 en T3r y T3 en T2 (sistema nervioso central y placenta)

Las yodotironinas desyodinasas D1, D2 y D3. D1 y D2 son enzimas que participan, esencialmente, en la activación de T4 a T3, dando como resultado tironinas yodadas, siendo principalmente 4 que están representadas en la figura 7, mientras que D3 participa en la inactivación de T3 (Salinas, 2010).

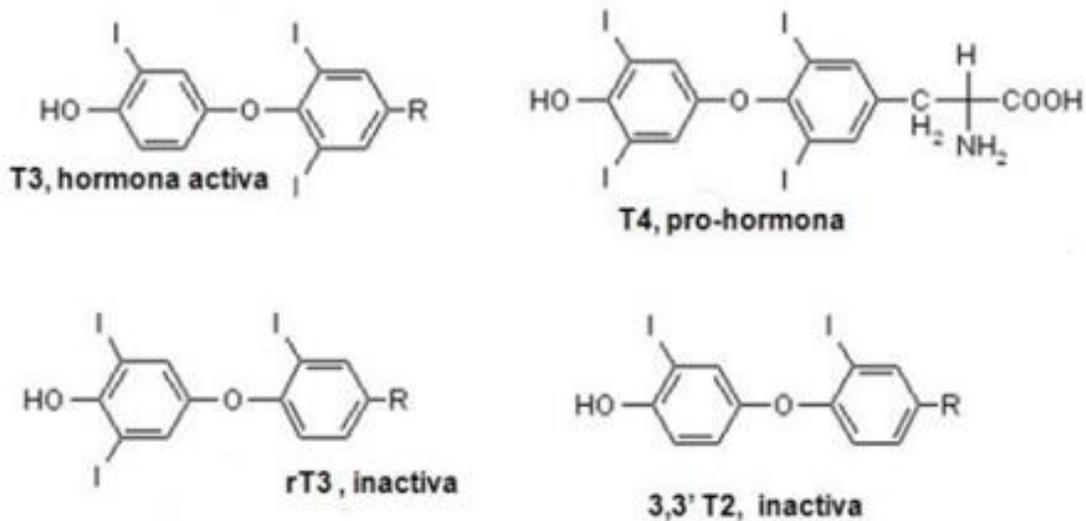


Figura 7. Mecanismos de activación e inactivación de las yodotironinas (Salinas, 2010)

5.2.3.6 Control de la secreción de hormonas tiroideas

La hormona liberadora de TRH del hipotálamo y la TSH de la adenohipófisis, estimulan la síntesis y liberación de hormonas tiroideas, como se menciona a continuación en la figura 8 (Tortora & Derrickson, 2010).

- Los niveles sanguíneos bajos de T_3 Y T_4 o el índice metabólico bajo estimulan al hipotálamo a secretar TRH.
- La TRH entra en las venas portales hipofisarias y fluye hacia la adenohipófisis, donde estimula a las células tirotrópicas a secretar TSH.
- La TSH estimula virtualmente todos los aspectos de la actividad de la célula folicular tiroidea, incluyendo la captación de yoduro, síntesis y secreción hormonal y el crecimiento de las células foliculares.
- Las células foliculares tiroideas liberan T_3 Y T_4 hacia la sangre hasta que el índice metabólico regresa a la normalidad.
- El nivel elevado de T_3 inhibe la liberación de TRH y TSH.

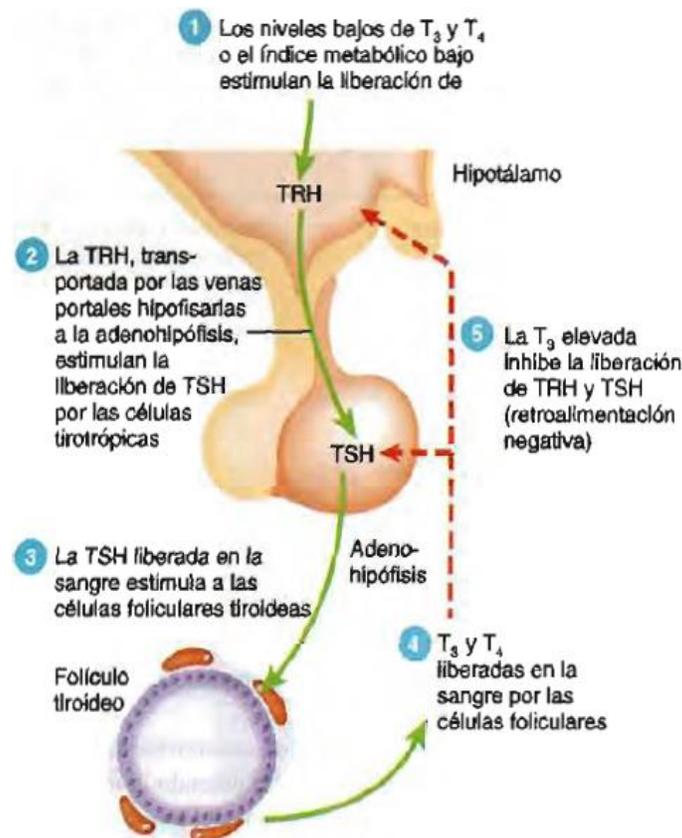


Figura 8. Secreción de hormonas tiroideas (Tortora & Derrickson, 2010)

5.2.3.7 Acciones biológicas de las hormonas tiroideas

Dado que la mayoría de las células del cuerpo tienen receptores para hormonas tiroideas la T3 y la T4 ejercen su efecto en todo el organismo, como se menciona a continuación:

- a. Las hormonas tiroideas aumentan el índice metabólico basal, es decir la tasa del consumo de oxígeno, en condiciones basales estimula el uso de oxígeno celular para producir ATP cuando el metabolismo basal aumenta, el metabolismo de celular de hidratos de carbono, lípidos y proteínas aumenta (Tortora & Derrickson, 2010).
- b. Estimula la síntesis de la bomba sodio potasio, las cuales emplean gran cantidad de ATP para transportar continuamente iones de sodio desde el citosol hacia el líquido extracelular, así como los iones de potasio desde el líquido extracelular al citosol. A medida que las células producen y usan más ATP, más calor se libera y la temperatura corporal aumenta. Este fenómeno se llama efecto calorigénico. De esta manera, las hormonas tiroideas juegan un papel importante en el mantenimiento de la temperatura corporal normal. Los mamíferos normales pueden sobrevivir en temperaturas heladas, pero aquellos cuyas glándulas tiroideas han sido extirpadas no pueden hacerlo (Tortora & Derrickson, 2010).
- c. En la regulación del metabolismo, las hormonas tiroideas estimulan la síntesis de proteínas y aumentan el empleo de glucosa y ácidos grasos para la producción de ATP. También aumentan la lipólisis y aceleran la excreción de colesterol, reduciendo así el nivel sanguíneo de colesterol (Tortora & Derrickson, 2010).
- d. Las hormonas tiroideas potencian algunas acciones de las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) porque regulan por incremento los receptores beta. Por esta razón, los síntomas del hipertiroidismo incluyen frecuencia cardíaca elevada, latidos mas fuertes y aumento de la presión arterial (Tortora & Derrickson, 2010).
- e. Ayudan al desarrollo del riñón, fundamentalmente en su hemodinamia, en la tasa de filtración glomerular y en la homeostasis del sodio y agua, una baja de las hormonas tiroideas genera una disminución en el número de células y tamaño renal, producida por la disminución de la síntesis de proteínas y el desarrollo celular, afectando la

estructura tubular y glomerular. Al existir alteraciones hemodinámicas la tasa de filtración glomerular disminuye por la vasoconstricción preglomerular, lo que genera una disminución del flujo sanguíneo renal y se da una predisposición a lesiones renales, mientras que los daños a nivel tubular provocan una reducción de la acción de la Na^+/K^+ ATPasa intercambiando Na^+/H^+ dando como resultado el aumento en la reabsorción de agua (Tortora & Derrickson, 2010).

- f. Juntas la hormona de crecimiento humano y la insulina, las hormonas tiroideas aceleran el crecimiento corporal, en particular el crecimiento del sistema nervioso y el sistema esquelético. Una deficiencia en las hormonas tiroideas durante el desarrollo fetal, la infancia o la niñez causa retardo mental grave e impide el crecimiento óseo (Tortora & Derrickson, 2010).

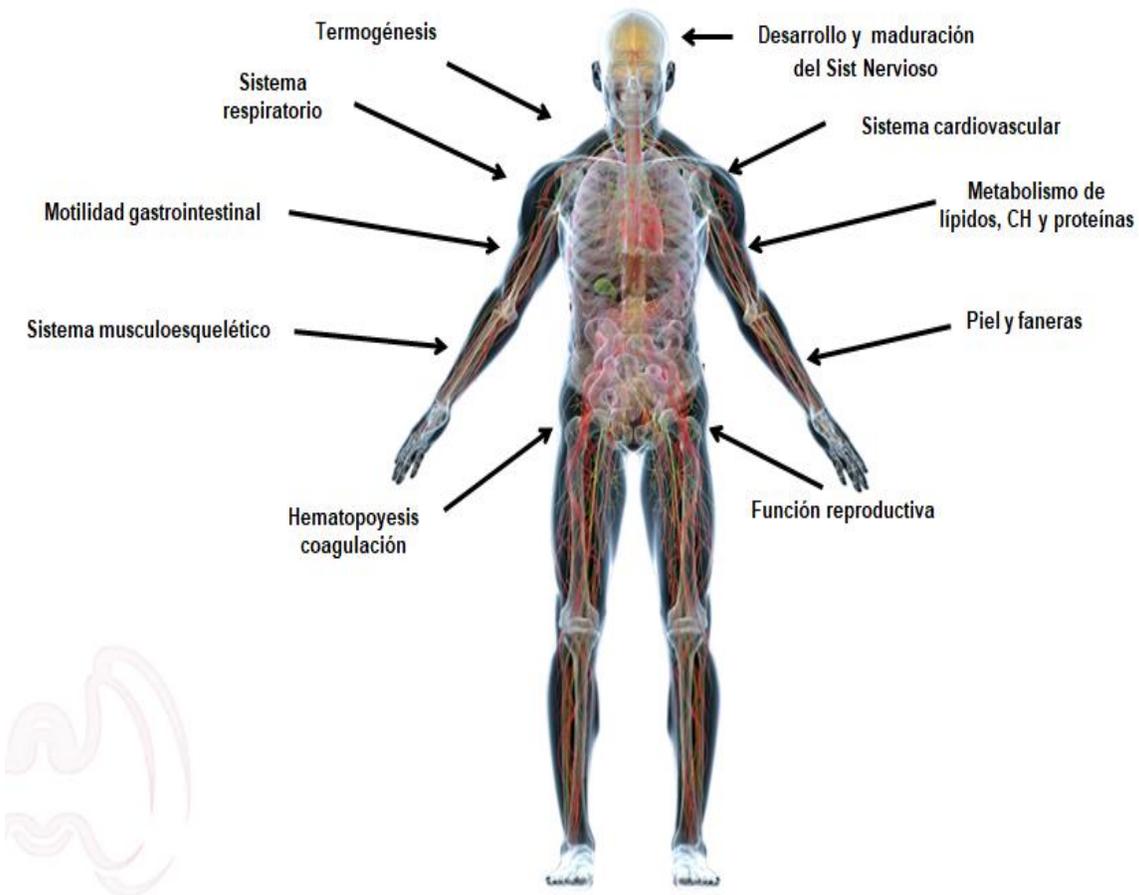


Figura 9. Efectos de las hormonas tiroideas en el organismo (Escalona, 2019)

5.2.3.8 Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas a nivel celular

Las hormonas tiroideas de igual manera tienen funciones a nivel celular, principalmente a nivel citosólico y mitocondrial.

- A nivel citosólico se da la activación de Na^+ / K^+ ATPasa que implica la activación de mecanismo de transporte de membrana, favoreciendo el ingreso de aminoácidos, glucosa y nucleótidos a la célula y en el caso de las células musculares y nerviosas modificando la actividad de los canales de calcio dependiente de voltaje, con lo cual se favorece la despolarización, estas hormonas actúan sobre el metabolismo de los neurotransmisores, favoreciendo la activación de enzimas mediadoras como acetilcolinesterasa y modifica la expresión de los receptores.
- A nivel mitocondrial las hormonas tiroideas producen la estimulación de la adenino nucleótido translocasa que transporta el ADP citosólico a la mitocondria. Este a su vez funciona como modulador alostérico positivo de las enzimas del ciclo de Krebs y se favorece así la síntesis de ATP y el aumento del consumo de oxígeno (Brandan, Llanos, Miño & Ruiz, 2007).

Una perturbación de estos ejes y del sistema límbico causan severas patologías, el principal factor por el cual que se ven alterados estas partes del cuerpo es el estrés, aunque también los tumores, traumatismos o la extirpación de una de estas partes pueden generar enfermedades.

En este trabajo de tesis se busca relacionar teóricamente la tiroides y sus hormonas con el sistema nervioso y el estrés, partiendo del echo que un estrés prolongado es el agente causal de trastornos del ánimo como lo es la depresión, a su vez se ha observado que pacientes con trastornos del ánimo manifiestan disfunciones tiroides.

5.3. Hipotiroidismo

5.3.1 Generalidades

El hipertiroidismo y el hipotiroidismo son la manifestación de los síntomas derivados del aumento o disminución, respectivamente, de la secreción de hormonas tiroideas, más

frecuentes en el sexo femenino que en el masculino y suelen presentarse en edades medias de la vida y en la vejez.

La deficiencia de yodo, es la primera causa de hipotiroidismo a nivel mundial, dentro de este desorden la enfermedad que más destaca es la tiroiditis de Hashimoto, reportando un 90 % de los casos de hipotiroidismo, los pacientes con dicho desorden desarrollan anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (anti-TPO) y anticuerpos contra la tiroglobulina (anti-Tg) los cuales son útiles para confirmar el diagnóstico, la sintomatología que presentan es poco específica ya que sus manifestaciones son compartidas con otras enfermedades como la menopausia, depresión y síndrome de fatiga crónica. El estudio de más utilidad para confirmar el diagnóstico de hipotiroidismo, es la cuantificación de la TSH, acompañado con la tiroxina libre (T4L) (SSA, 2013). Además de la alteración inmunológica (tiroiditis de Hashimoto) que existe sobre la tiroides, encontramos otros factores que provocan hipotiroidismo, como estados depresivos los cuales pueden provocar una alteración en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (Facultad de Medicina, 2008).

Mientras que el hipotiroidismo es causado por una deficiencia de yodo el hipertiroidismo es provocado por un exceso de dicho mineral, en donde el padecimiento que abarca más porcentaje de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves - Basedow ocupando de un 60 a 80 % de los casos de hipertiroidismo, en la cual se observa un incremento de las inmunoglobulinas estimuladoras de tiroides (TSI) dirigidas contra el TSH-R (receptor para la hormona estimuladora de tiroides), en estos pacientes coexisten otras respuestas autoinmunitarias por lo que no existe una correlación directa entre los valores de la TSI y las hormonas tiroideas. Las manifestaciones extratiroideas de dicho padecimiento son principalmente la oftalmopatía y dermatopatía que se deben a la activación de la mediación inmunológica de los fibroblastos en músculos extraoculares y la piel con acumulación de glucosaminoglucanos, lo que da lugar a acumulación de agua provocando un edema, la activación de los fibroblastos está causada por citoquinas (IFN- γ , factor de necrosis tumoral, IL-1) derivados de macrófagos y células, así como infiltraciones locales. Los niveles de TSH son la mejor manera de diagnosticar el padecimiento de Graves-Basedow ya que sus niveles son inferiores a los normales, a comparación de la T3 y T4 que se encuentran aumentadas respecto a los valores de referencia (Facultad de Medicina, 2008; Mayo Clinic, 2018). Existen otros padecimientos relacionados al funcionamiento de la tiroides, que conllevan a una desregulación del cuerpo, tal es el caso de una tirotoxicosis.

Anteriormente se mencionó la importancia de la tiroides sobre el cuerpo por lo que el hipotiroidismo y el hipertiroidismo están ligados a cambios metabólicos como dislipidemia, coagulopatía, disfunción endotelial, trastornos menstruales, hipertensión y otras alteraciones cardiovasculares, las cuales son reversibles con el inicio de la terapia de reemplazo de T4 (SSA, 2013).

Como ya vimos anteriormente la tiroides es la responsable del control metabólico en el organismo. Cuando existe una disminución de los niveles séricos de las hormonas tiroideas, se le conoce como hipotiroidismo.

El hipotiroidismo es un trastorno en el cual la glándula tiroides no produce la cantidad suficiente de hormonas, cruciales para el metabolismo. El cuadro clínico no es específico, a pesar de esto tal y como se menciona en la tabla 5 (Manifestaciones clínicas más comunes del hipotiroidismo) se encuentran los signos y síntomas que más se destacan en esta enfermedad, son tan variables que pueden ser atribuidos erróneamente a otras enfermedades, por ejemplo el hipotiroidismo del adulto se puede confundir en ocasiones con síndrome nefrótico por la hinchazón y la palidez de la piel; esta última junto con anemia también pueden originar confusión con procesos hematológicos, en mujeres este padecimiento se puede confundir con la menopausia (Lozano, 2006).

5.3.2 Etiología

Los problemas en la tiroides son consecuencia de enfermedades primarias, es decir, que en el cuerpo ya existe un problema de salud que genera una alteración en la tiroides, o el problema lo podemos encontrar tanto en el hipotálamo como en la hipófisis, por otro lado el hipotiroidismo se da por un daño directo a la tiroides dicho esto existen múltiples razones por las cuales una persona puede ser hipotiroidea, entre las causas más comunes encontramos a:

- **Enfermedad autoinmune:** en donde existe una alteración en la síntesis de hormonas tiroideas por la destrucción apoptótica de las células tiroideas, caracterizado por la infiltración linfocitaria de la tiroides, anticuerpos antitiroideos

circulantes (anti-TPO en un 90 a 95 % y anti-tiroglobulina de un 20 a 50 %) (Gómez, Ruiz, Sánchez, Segovia, Mendoza & Arellano, 2010).

- **Cirugía:** mediante una cirugía se puede dar la extracción de una parte o la totalidad de la glándula tiroidea, en caso de retirar toda la tiroidea el hipotiroidismo es seguro, en cambio si se deja intacta una parte de esta la producción hormonal puede ser suficiente para mantener los niveles sanguíneos de T3 y T4 dentro del rango normal (American Thyroid Association, 2017).
- **Resistencia a hormonas tiroideas:** se refiere a una mutación en el gen del receptor de hormona tiroidea beta (TR- β) lo que interfiere la capacidad de responder normalmente a la T3. También puede haber hipertiroidismo si la resistencia es mayor en el eje hipotalámico-hipofisario y no así en el resto de los tejidos (Gómez, Ruiz, Sánchez, Segovia, Mendoza & Arellano, 2010).
- **Yodo:** al no ingerir alimentos con yodo obtenemos lo que se conoce como trastorno por deficiencia de yodo que provoca el deterioro de la síntesis hormonal de la tiroidea, por otro lado la ingesta excesiva de este mineral puede generar hipertiroidismo (Gómez, Ruiz, Sánchez, Segovia, Mendoza & Arellano, 2010), en el caso de yodo radiactivo al concentrarse en la glándula tiroidea este empieza a destruir los tirocitos provocando hipotiroidismo, aunque es útil para tratar a pacientes con la enfermedad de Hodgkin, con bocio nodular, entre otras (American Thyroid Association, 2017).
- **Hipotiroidismo congénito:** es aquel con el que se nace, es causado por un mal desarrollo de la glándula o porque se desarrolló en un lugar incorrecto (tiroidea ectópica), en algunos casos las células o las enzimas tiroideas no funcionan de manera normal (American Thyroid Association, 2017).
- **Medicamentos:** muchos de los medicamentos pueden desencadenar hipotiroidismo sin embargo los fármacos más utilizadas es la amiodarona junto con el litio, metimazol, propiltiouracilo, INF- α y IL-2 que pueden impedir la producción de hormonas tiroideas en forma normal, estos medicamentos pueden causar hipotiroidismo más frecuentemente en pacientes con una predisposición genética a desarrollar enfermedad tiroidea autoinmune (American Thyroid Association, 2017).
- **Procesos infecciosos:** algunas infecciones de la tiroidea pueden ser causantes de hipotiroidismo primario, estas se dividen en aguda (supurativa), subaguda y crónica, siendo la más común la subaguda abarcando un 10 % de los pacientes que evoluciona de hipotiroidismo subagudo a hipotiroidismo crónico. Los agentes

causantes de tiroiditis subaguda son el virus del sarampión, virus de la influenza, Adenovirus, Echovirus, virus de la parotiditis, virus Epstein-Barr, micobacterias y *Pneumocystis jiroveci*, en pacientes con infección por VIH. Por otra parte, se han reportado casos de hipotiroidismo secundario a procesos infiltrativos, es decir que ciertas enfermedades provocan un depósito de sustancias anormales en la tiroides como la sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis, leucemia, linfoma, etc. (Gómez, Ruiz, Sánchez, Segovia, Mendoza & Arellano, 2010).

- **Daño a la glándula pituitaria o hipófisis:** al existir un daño en la pituitaria no se da la correcta señalización entre este órgano y la tiroides por lo que la producción de hormonas tiroideas se va a ver alterada, por lo general los daños más comunes en la hipófisis son tumores, cirugía o la exposición a radiación (Gómez, Ruiz, Sánchez, Segovia, Mendoza & Arellano, 2010).

5.3.3 Factores de riesgo

- Mujeres de 50 años en adelante
- Hombres de 60 años y más
- Mujer después de la menopausia
- Depresión
- Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea
- Ser familiar o residente de zonas bociógenas
- Presencia de otra enfermedad autoinmune: diabetes mellitus tipo 1, artritis reumatoide o lupus, vasculitis, etc.
- Cirugía tiroidea
- Terapia con radiación previa o actual (particularmente con yodo radioactivo)
- Consumo de medicamentos, algunos ejemplos de estos se muestran en la tabla 3

Tabla 3. Medicamentos con mayor incidencia en trastornos de hipofunción tiroidea reportados por la FEDRA* por frecuencia de notificación de grupo terapéutico

GRUPO	FÁRMACO
Antiarrítmicos	Amiodarona
Inmunoestimulantes	Peginterferon alfa, Interferón alfa y beta , filgrastim
Terapia tiroidea	Levotiroxina, yoduro potásico ,
Antineoplásicos	Sunitinib , trastuzumab, bexaroteno , imatinib , pazopanib , ciclofosfamida, doxorubicina, fluorouracilo, ipilimumab , metotrexato, paclitaxel, sorafenib , temsirolimus
Antimicrobianos	Ribavirina , rifampicina, isoniazida, clindamicina, estreptomina, etambutol, pirazinamida y telaprevir
Antipsicóticos	Litio , quetiapina , clotiapina, olanzapina
Antidepresivos	Duloxetina , fluoxetina, paroxetina, vanlafaxina, mianserina, sertralina
Inmunosupresores	Lenalidomida , infliximab, adalimumab, talidomida
Antiepiléptico	Carbamazepina, oxcarbazepina , pregabalina, fenitoina, gabapentina, topiramato, vigabatrina
Antitiroideo	Carbimazol , timazol , propiltiouracilo
Ansiolíticos	Diazepam, clordiazepóxido, lorazepam, sulpirida
Hormonas sexuales	Raloxifeno, etinilestradiol, norgestimato

*FEDRA: Aplicación de farmacovigilancia española datos de las sospechas de reacciones adversas
En negritas están los medicamentos en los que se indica en su ficha técnica la reacción adversa como hipotiroidismo

5.3.4 Clasificación de hipotiroidismo

Ortiz & De la Espriella clasifican al hipotiroidismo según el grado de gravedad y por su ubicación de la alteración teniendo lo siguiente:

Según la ubicación de la alteración se divide en:

- Hipotiroidismo primario: la alteración está ubicada en la glándula tiroides
- Hipotiroidismo secundario: se produce por un déficit de producción de TSH en la hipófisis

- Hipotiroidismo terciario: déficit en la producción de TRH

Según el grado de gravedad se clasifican en:

- Grado I: hipotiroidismo clínico, TSH aumentada y hormonas tiroideas levemente disminuidas.
- Grado II y III: se consideran hipotiroidismo subclínico, pero el grado II tiene las hormonas tiroideas normales, con TSH aumentada, y en el grado III hormonas tiroideas y TSH normales, pero la TSH se incrementa al realizar el test de estimulación con TRH.

Junto con esta clasificación podemos encontrar otra, propuesta por García & García en donde dividen al hipotiroidismo en:

- Primario: originado por una falla en la glándula tiroides
- Secundario o central: debido a una deficiencia de TSH por alteraciones hipotalámicas hipofisarias

Representando en un 99 % de los casos el hipotiroidismo primario y en menos de un 1 % el hipotiroidismo secundario (García & García, 2016).

A su vez el hipotiroidismo primario puede ser clínico definido por concentraciones de TSH elevada (usualmente mayor de 10 mUI/L) con niveles séricos de T4L bajos, o subclínico por elevación de TSH fuera del rango de normalidad (mayor de 4.5 mUI/L) con niveles séricos de T4L normal. Los pacientes con hipotiroidismo subclínico se pueden clasificar en leve cuando presentan niveles de TSH mayor de 4.5 pero menor de 10 mUI/L y severo los que presentan niveles de TSH mayores de 10 mUI/L. El hipotiroidismo secundario será definido por una concentración de TSH inapropiadamente normal o baja, con niveles bajos de T4L. Representando en un 99 % de los casos el hipotiroidismo primario y en menos de un 1 % el hipotiroidismo secundario (García & García, 2016).

Reforzando esta última clasificación tenemos a Gómez, Ruiz, Sánchez, Segovia, Mendoza y Arellano quienes proponen los siguiente:

- Primario: ocasionado por una baja producción de hormonas tiroideas por la glándula tiroides
- Secundario: se debe a una estimulación inadecuada de la glándula tiroidea por una insuficiente concentración de TSH a nivel hipofisario
- Terciaria: existe un daño en el hipotálamo

5.3.5 Signos y síntomas de hipotiroidismo

Tabla 4. Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo (Lozano, 2006)

	Síntomas	Signos
Generales	<ul style="list-style-type: none"> ● Intolerancia al calor ● Astenia ● Aumento de peso 	<ul style="list-style-type: none"> ● Hipotermia
Neurológicas	<ul style="list-style-type: none"> ● Somnolencia ● Pérdida de memoria ● Cambios en la personalidad 	<ul style="list-style-type: none"> ● Somnolencia ● Bradilalia ● Bradipsiquia ● << Psicosis hipotiroidea >> ● Reducción de la audición y del sentido de gusto ● Ataxia y retraso de la fase de relajación de los reflejos osteotendinosos ● Calambres
Neuromusculares	<ul style="list-style-type: none"> ● Debilidad ● Dolor articular 	<ul style="list-style-type: none"> ● Rigidez articular ● Síndrome del tunel carpiano
Generalidades	<ul style="list-style-type: none"> ● Náuseas ● Estreñimiento 	<ul style="list-style-type: none"> ● Macroglosia ● Ascitis
Cardiorrespiratorio	Disminución de la tolerancia al ejercicio físico	<ul style="list-style-type: none"> ● Voz grave y hablar lento ● Bradicardia ● Hipertensión leve / moderada ● Derrame pericárdico ● Derrame pleural
Esfera gonadal y genital	<ul style="list-style-type: none"> ● Reducción de la libido ● Disminución de la fertilidad ● Alteraciones menstruales 	
Piel y faneras	<ul style="list-style-type: none"> ● Piel áspera y fría ● cara hinchada y blanda 	<ul style="list-style-type: none"> ● Coloración pálida o amarillenta ● Cabello áspero y quebradizo ● Reducción del pelo del tercio distal de la ceja

	<ul style="list-style-type: none"> ● Caída de vello ● Caída de cabello 	<ul style="list-style-type: none"> ● Uñas estriadas y quebradizas ● Axilas secas ● Hinchazón periorbitaria ● Edema sin fovea en cara, dorso de las manos y tobillos
--	--	---

5.3.6 Fisiopatología de hipotiroidismo

5.3.6.1 Hipotiroidismo primario

Casi todas las formas de hipotiroidismo primario (aproximadamente 95 %) se deben a disfunción de la glándula tiroidea, bien por defecto severo en la síntesis de la hormona tiroidea, por falta de yodo o bien por administración de sustancias antitiroideas o alimentos con sustancias bociógenas (Lozano, 2006). A continuación se mencionan los tipos más comunes

5.3.6.1.1 Autoinmune

Como ya se revisó anteriormente, la forma más frecuente de hipotiroidismo es el primario en los países industrializados, generalmente se presenta como consecuencia de una tiroiditis de Hashimoto (tiroiditis linfocítica crónica) en donde el parénquima de la tiroides es reemplazado por un infiltrado linfocítico con centros germinales, algunas veces con una marcada fibrosis (Lozano, 2006).

Los tres principales autoanticuerpos asociados a las enfermedades autoinmunes de la tiroides son:

- **Anticuerpos Anti-tiroperoxidasa:** Presente en las células epiteliales de la tiroides que participan en la síntesis de hormonas tiroideas, presente en más del 90 % de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto, así como en la enfermedad de Graves en un 75 %
- **Anticuerpos Anti-tiroglobulina:** Este autoanticuerpo contra la tiroglobulina es común en la tiroiditis de Hashimoto de un 80 a 90 %, por otro lado en la enfermedad de Graves se encuentra presente de 50 a 70 % de los pacientes, no obstante un 15 % de la población saludable presenta estos autoanticuerpos

- **Anticuerpos Anti-receptores de TSH:** Los anticuerpos anti-receptores de TSH pueden unirse a los receptores de TSH, llevando a la producción excesiva de hormonas tiroideas, así como bloquearlos impidiendo que la TSH actúa provocando un estado de hipotiroidismo (Pinheiro, 2019)

La causa de la tiroiditis autoinmune puede explicarse por: una alteración de la autotolerancia a los autoantígenos tiroideos. Esto se ve reflejado en la presencia de autoanticuerpos circulantes contra la tiroglobulina y contra la peroxidasa tiroidea. Acompañada de una eliminación progresiva de los tirocitos por apoptosis y sustitución del parénquima tiroideo debido a una infiltración de células mononucleares.

La muerte de las células tiroideas es mediada por Linfocitos T citotóxicos CD8⁺ ocasionando una activación excesiva de los linfocitos T, lo que condiciona la producción de citocinas inflamatorias TH1 como factor de necrosis tumoral, IL-2 e interferón gamma, los cuales puede reconocer a las células tiroideas por receptores de tipo Fas, lo que activan sus ligandos en el linfocito T, trastornan directamente la función de las células tiroideas, e inducen la expresión de otras moléculas proinflamatorias por las propias células tiroideas, como citrinas (isoforma del transportador mitocondrial de aspartato/glutamato), moléculas HLA de clase I y II, moléculas de adherencia, CD4 y óxido nítrico con atracción y activación de macrófagos y daño en los folículos. La unión a los autoanticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina y antiperoxidasa tiroidea) seguida de citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpo, que destruyen a sus blancos por medio de perforinas que causan necrosis celular a través de la granzima B, que inducen apoptosis, como se ilustra en la figura 10 (Cruz, 2015).

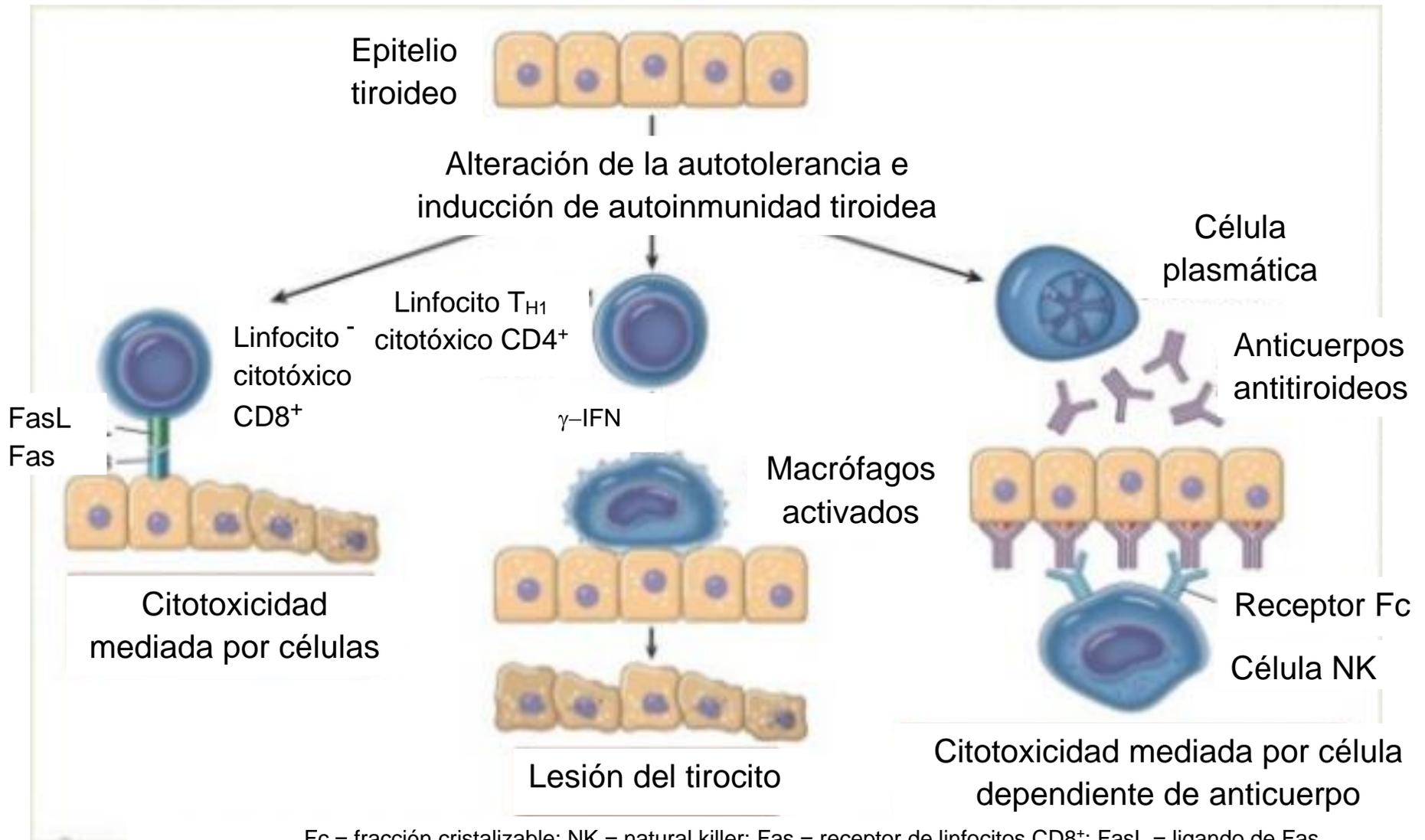


Figura 10. Alteración de la autotolerancia e inducción de autoinmunidad tiroidea (Cruz, 2015)

5.3.6.1.2 Iatrogénico

Entre otras causas de hipotiroidismo primario tenemos a él hipotiroidismo iatrogénico, el cual suele presentarse de 2 - 4 semanas posterior a una tiroidectomía total y en un tiempo variable dentro del primer mes posterior a la tiroidectomía en caso de ser una tiroidectomía parcial.

La tiroidectomía se utiliza para tratar trastornos de la tiroides, como cáncer, agrandamiento no canceroso de la tiroides (bocio) y tiroides hiperactiva (hipertiroidismo), los diferentes tipos de tiroidectomía se exponen en la figura 11.

La porción de la glándula tiroides que se extrae durante este procedimiento depende del motivo de la cirugía. Si solo se extrae una parte (tiroidectomía parcial), es posible que la tiroides pueda funcionar normalmente después de la cirugía. Si se extrae toda la tiroides (tiroidectomía total), se necesitará un tratamiento diario con hormona tiroidea para reemplazar la función natural de la tiroides (Mayo Clinic, 2019).

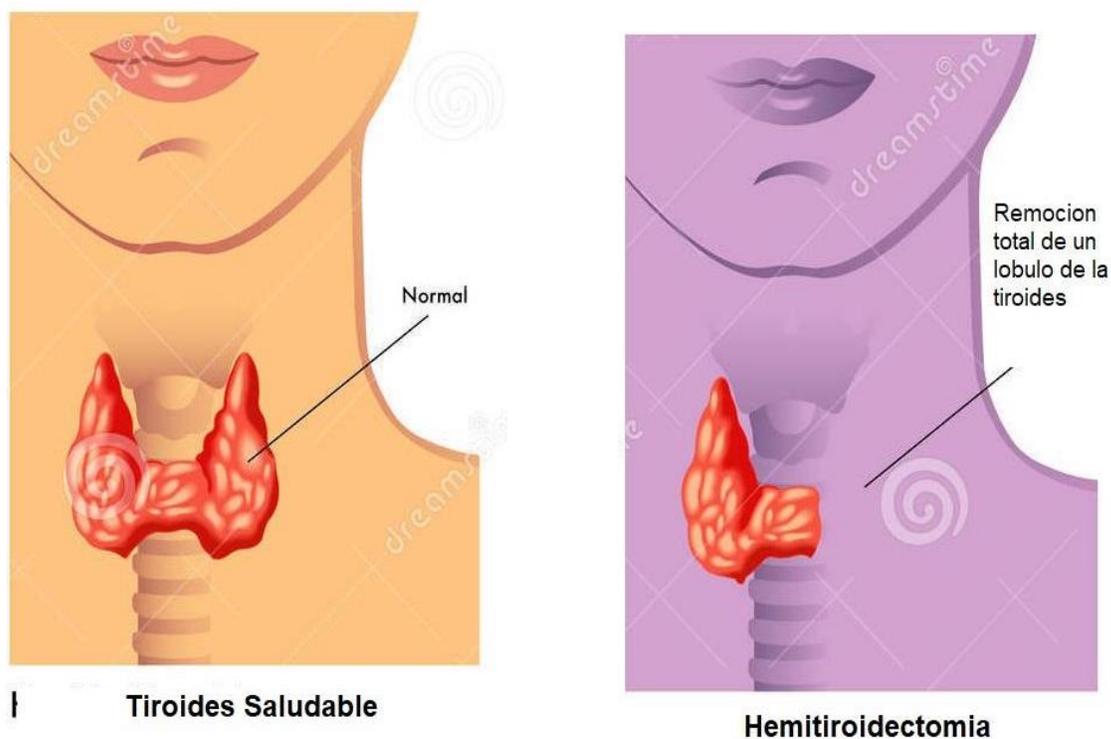


Figura 11. Ejemplos de los diversos tipos de tiroidectomía

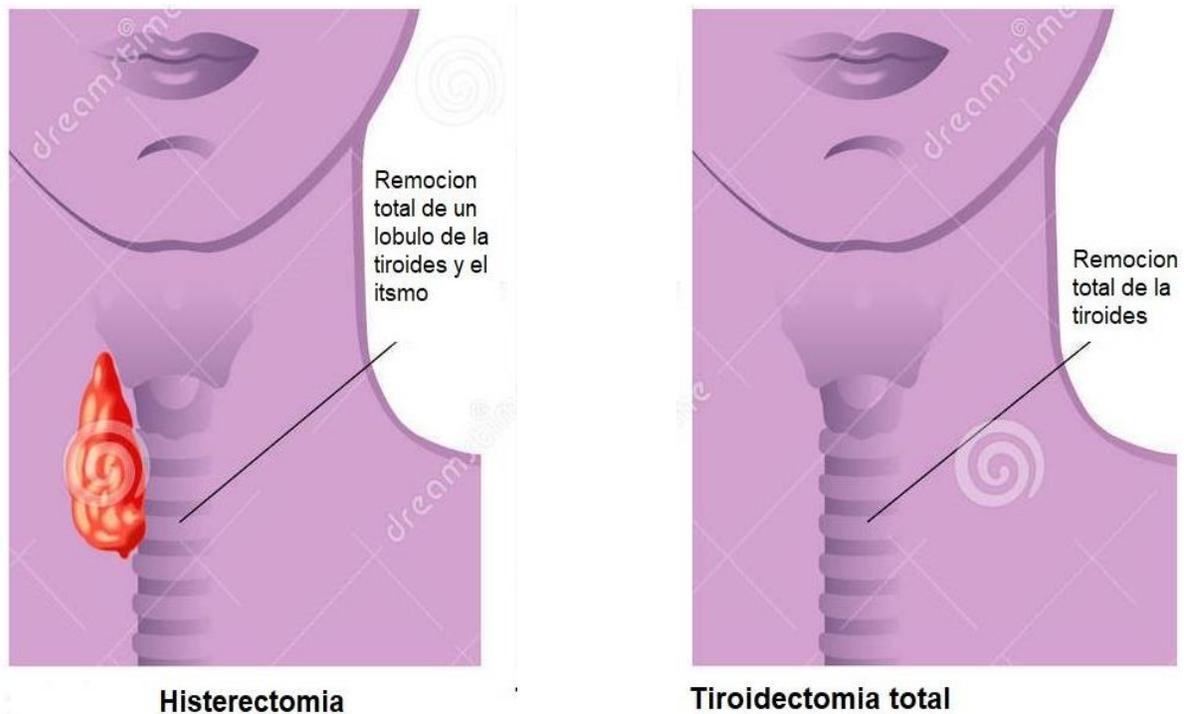


Figura 11.A Ejemplos de los diversos tipos de tiroidectomía (Dreamstime, 2019)

5.3.6.1.3 Yodo inducido

En el caso del Hipertiroidismo yodo inducido, se tiene que la exposición a cantidades excesivas de yodo bloquean la actividad de la TPO, fenómeno llamado Wolff-Chaikoff, se presenta cuando se produce un aumento brusco en las concentraciones plasmáticas de yodo, aumentando el yodo dentro de la glándula tiroidea por encima de un determinado nivel, haciendo que se disminuya la organificación de este elemento, se aumente la relación monoyodotironina / diyodotironina y por ende se disminuye la síntesis de hormonas tiroideas (García, Becerra, Moreno & Arenas, 2015).

En condiciones normales, las concentraciones de hormonas tiroideas circulantes permanecen dentro del rango eutiroideo y en pocos días (fenómeno de escape), se recupera la síntesis hormonal. Sin embargo, en los pacientes con enfermedad tiroidea (enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, etc.) o incluso en aquellos quienes presentan disfunción tiroidea subclínica, estos mecanismos de adaptación a menudo fracasan, las sobrecargas de yodo pueden desencadenar hipotiroidismo y más raramente, hipertiroidismo.

En la figura 12 se puede observar como al a ver un exceso de yodo en la sangre, disminuye la unión del yodo activado con las globulinas, a lo que se le conoce como efecto Wolff-Chaikoff (García, Becerra, Moreno & Arenas, 2015).

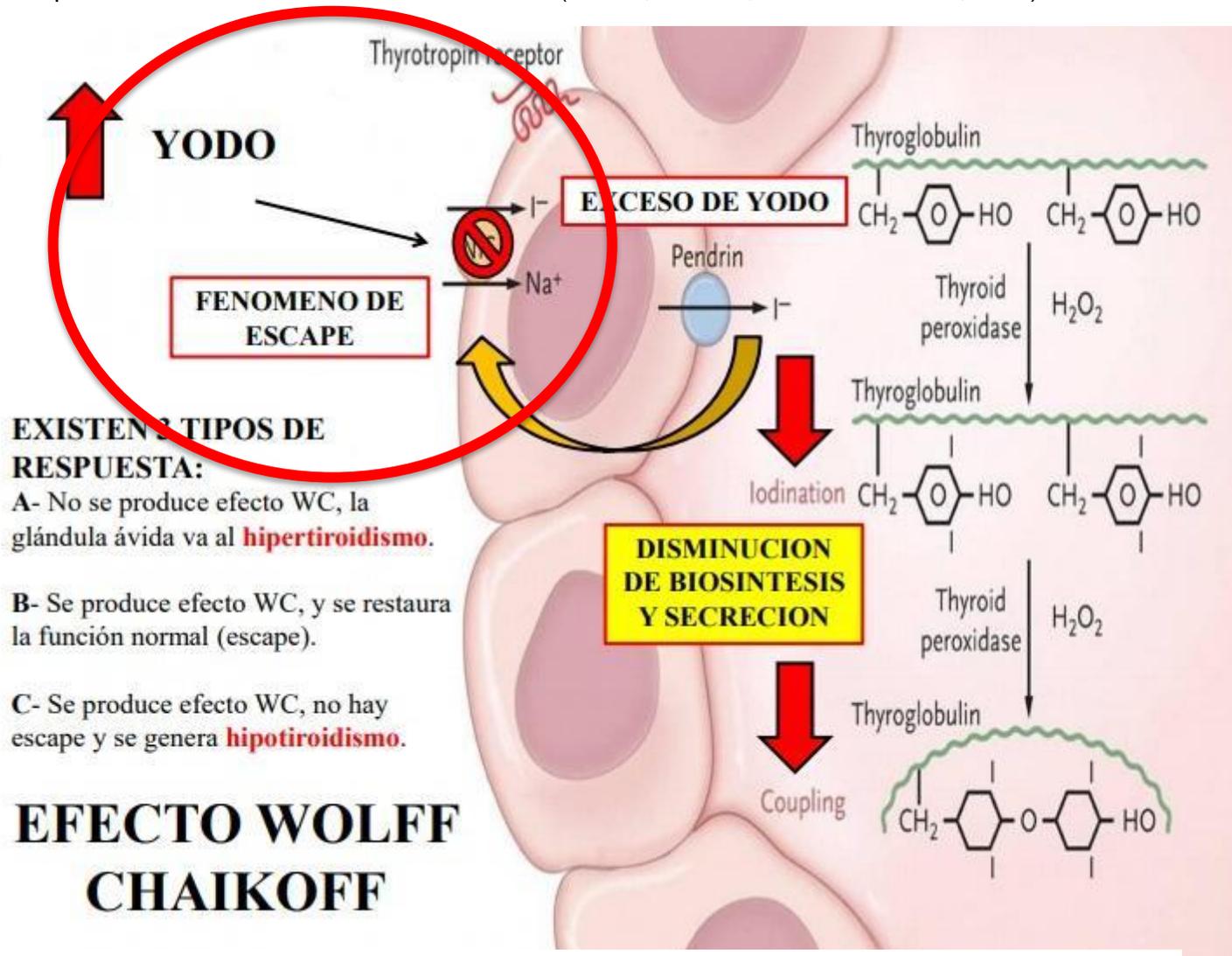


Figura 12. Esquema descriptivo del fenómeno Wolff Chaikoff (Roganovich, 2014)

La presencia de yodo en algunas sustancias y medicamentos como la amiodarona, antisépticos o medios de contraste también puede reducir la liberación de T4 y T3 desde la glándula tiroidea. Esto resulta en pequeñas disminuciones séricas de T3 y T4, con aumentos compensatorios de las concentraciones de TRH y TSH. (García, Becerra, Moreno & Arenas, 2015).

5.3.6.1.4 Inducido por fármacos no yodados

Diversos fármacos pueden producir, como reacción adversa, una alteración de la función tiroidea. Dentro de las causas de hipotiroidismo por medicamentos hay que distinguir dos grupos: las faltas de eficacia de hormonas tiroideas indicadas para tratar un hipotiroidismo preexistente (por interacciones con otros fármacos o por problemas de calidad), y los hipotiroidismos que se consideran causados por un medicamento.

Este hipotiroidismo por medicamentos es generalmente transitorio, pero puede durar varios meses o inducir una tiroiditis autoinmune con hipotiroidismo primario permanente. Es importante que se soliciten pruebas tiroideas (TSH, T4 libre y, si es posible, anticuerpos antitiroideos), antes de comenzar el tratamiento con alguno de estos fármacos.

En un estudio realizado en el 2014 por la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (FEDRA) acerca de los medicamentos que presentan mayor incidencia en relación a trastornos de hipofunción tiroidea tal como se muestra en la tabla 4.

5.3.6.2 Hipotiroidismo secundario

Por otro lado el hipotiroidismo secundario se produce cuando hay una secreción hipotalámica insuficiente de TRH como por falta de secreción hipofisaria de TSH, algunas de las causas más frecuentes de hipotiroidismo secundario son:

- Adenoma hipofisario
- Necrosis hipofisaria posparto (Síndrome. de Sheehan)
- Traumatismos
- Hipofisitis

5.3.6.2.1 Adenoma Hipofisiario (Tirotropos)

Los adenomas hipofisarios (AH) son expansiones clonales de células adenohipofisarias que pueden originar una amplia variedad de síndromes clínicos derivados de la producción de una o varias hormonas, o secundarios al crecimiento local. Los AH constituyen un 10-15 % de los tumores intracraneales, si bien el estudio cuidadoso de las hipófisis en autopsia muestra su presencia en un 20 % de los casos (Niveiro, 2003).

Se trata de tumores poco frecuentes, en torno al 1 % del total de adenomas hipofisarios. El 88 % de los tumores secretores de TSH son macroadenomas y el 12 % restante microadenomas. Además, el 60 % de estos tumores son localmente invasivos. Histológicamente, se clasifican como adenomas cromófobos ya que sus células presentan nula o escasa afinidad tintorial por los colorantes. Estas neoplasias pueden presentarse a cualquier edad y al contrario que las enfermedades tiroideas de carácter autoinmune, presentan una incidencia similar en ambos sexos. Morfológicamente estos adenomas presentan una arquitectura tisular, similar a la de la adenohipófisis sana, aunque con mayor presencia de tejido conjuntivo entre las células tumorales. Es relativamente frecuente observar núcleos pleomórficos y nucleolos prominentes en las células de estos tumores, sin que esto sea indicativo de malignidad (Martin, 2018).

5.3.6.2.2 Síndrome de Sheehan

El síndrome de Sheehan o necrosis hipofisaria posparto se describe como un panhipopituitarismo secundario a la hipoperfusión de la glándula pituitaria durante o después de una hemorragia obstétrica. El avance en los cuidados obstétricos en los países desarrollados ha disminuido su incidencia, pero está todavía permanece elevada en los países subdesarrollados. Su sintomatología es variada y depende del déficit hormonal predominante. El diagnóstico se basa en la clínica, pero hasta el 70 % de las pacientes presentan alteraciones visibles en la silla turca por la resonancia magnética cerebral (Ramos, 2014).

5.3.6.2.3 Traumatismos

Los traumatismos cerebrales, ocurren cuando el cerebro sufre un daño repentino. Puede ser el resultado de un golpe fuerte en la cabeza o golpes repetidos, o cuando un objeto atraviesa el cráneo y entra al cerebro. Las causas incluyen:

- Caídas
- Accidentes vehiculares
- Actos de violencia, como heridas por armas de fuego, abuso infantil o palizas
- Lesiones durante actividades deportivas o combate (como explosiones)

Causando daño en dos partes importantes del sistema endocrino, siendo estas la glándula pituitaria y el hipotálamo. El traumatismo cerebral puede dañarlos y causar problemas hormonales. Las personas con traumatismo cerebral pueden tener problemas hormonales de inmediato, o meses o incluso años después de la lesión (Bollerslev, 2013).

5.3.6.2.4 Hipofisitis

La hipofisitis linfocítica, también denominada hipofisitis autoinmunitaria, es la inflamación de causa autoinmunitaria de la glándula hipofisaria. Es la forma más frecuente de las inflamaciones crónicas que afectan primariamente a la hipófisis. Según la extensión del proceso inflamatorio se distinguen varios tipos de hipofisitis linfocítica:

- Adenohipofisitis linfocítica, cuando se limita a la hipófisis anterior
- Infundibuloneurohipofisitis linfocítica, si alcanza al tallo infundibular y exclusivamente al lóbulo posterior de la hipófisis
- Panhipofisitis linfocítica, cuando afecta a la adenohipófisis, el infundíbulo y la neurohipófisis. No está completamente elucidado si se trata de enfermedades diferentes o de distintas manifestaciones de una misma enfermedad

La presentación clínica suele ser muy variada, pero dentro de las causas que afectan la producción de hormonas tiroideas encontramos que se observa hipopituitarismo total parcial en un 66-97 % de los casos, y con frecuencia es desproporcionado en comparación con la imagen de la resonancia magnética. El déficit hormonal parcial o completo de la hipófisis anterior se considera resultado del daño autoinmunitario en las células adenohipofisarias. Los déficits más frecuentes son de ACTH, que en ocasiones es lo único que se afecta, seguido de los de TSH, gonadotropinas y prolactina. La alteración funcional hipofisaria es diferente de los adenomas hipofisarios: mientras en aquéllos lo primero que se suele afectar es la secreción de GH humana, después las gonadotropinas y después la ACTH y la TSH, en la hipofisitis linfocítica la ACTH es la primera, con o sin la TSH, las gonadotropinas suelen estar conservadas, al igual que la GH (Catalan, 2008).

5.3.6.3 Hipotiroidismo terciario

Generalmente suele ser el resultado de una alteración hipotalámica o en estructuras vecinas, alteración en el sistema porta hipotalámico-hipofisario, como se observa en la figura 13.

Existen muchas causas para la disfunción hipotalámica. La mayoría son cirugía, traumatismo cerebral, tumores y radiación.

Otras causas incluyen:

- Problemas de nutrición como trastornos alimenticios (anorexia), extrema pérdida de peso
- Tumores
- Problemas en los vasos sanguíneos cerebrales, como aneurisma, apoplejía pituitaria, hemorragia subaracnoidea
- Trastornos genéticos como el síndrome Prader-Willi, diabetes insípida familiar, síndrome Kallmann
- Infecciones e hinchazón (inflamación)

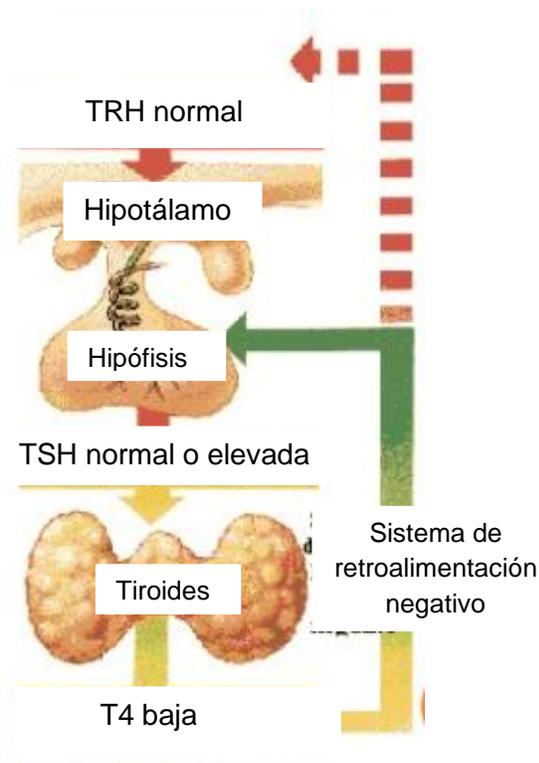


Figura 13. Hipotiroidismo terciario (Torrìco, 2017)

5.3.7 Historia natural de hipotiroidismo

La disminución de T3, T4, TSH o TRH son los agentes causales de la disminución de la función tiroidea, generalmente en mujeres y adultos mayores de 60 años, que se encuentran bajo tratamiento con yodo radioactivo, tras una tiroidectomía, bajo el consumo de fármacos que alteren la síntesis de hormonas tiroideas, con deficiencia o exceso de yodo en la dieta, con estrés o depresión.

Algunos de los signos y síntomas inespecíficos, pueden ser estreñimiento, palidez o piel reseca, sensación de frío, periodos menstruales abundantes o irregulares, o mas específicos como son fatiga, dolor muscular o articular, aumento de peso y debilidad muscular, entre las complicaciones mas comunes tenemos bocio, problemas del corazón, problemas mentales, neuropatías periféricas o infertilidad, por otro lado el coma mixematososo se encuentra dentro las secuelas más frecuentes, si no se trata de manera oportuna un trastorno de este tipo puede llevar a la muerte por una falla multiorgánica, tal y como se muestra en la figura 14.

5.3.8 Diagnóstico de hipotiroidismo

El diagnóstico de hipotiroidismo muchas veces no es evidente y se requiere de un alto índice de sospecha. Para establecer el diagnóstico se requiere la determinación de TSH debido a la falta de especificidad de las manifestaciones clínicas y a la ausencia de signos patognomónicos.

Así mismo es necesario realizar una serie de preguntas conocidas como anamnesis que van de la mano junto con la medición de T4, TSH y TRH que nos permite predecir de manera más acertada el tipo de hipotiroidismo que presenta el paciente tal y como se muestra en la figura 15.

De tal manera que se considera que alguien tiene hipotiroidismo si tiene un nivel elevado de TSH y un nivel bajo de T4. En los comienzos del hipotiroidismo o si es leve, el nivel de la TSH se eleva a más de lo normal antes de que la T4 baje a menos de lo normal. De estos dos exámenes, el examen de la TSH es el más importante. Su médico les prestará más atención a los niveles de TSH para hacer un diagnóstico.

Periodo Pre—Patogénico	Periodo Patogénico	
Población en riesgo: <ul style="list-style-type: none"> Mujeres. Adultos mayores de 60 años. 	Muerte: Si no se trata oportunamente puede llevar a la muerte por una falla multiorgánica	
Agente causal: Disminución o ausencia en la producción de hormonas tiroideas (T ₃ y T ₄), TSH o TRH.	Secuelas: Coma mixedematoso	
Medio ambiente: <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento con yodo radiactivo. Tiroidectomía. Consumo de fármacos que alteren la síntesis de hormonas tiroideas. Deficiencia o exceso de yodo en la dieta Estrés o depresión 	Complicaciones: <ul style="list-style-type: none"> Bocio Problemas del corazón Problemas mentales Neuropatías periféricas Infertilidad 	
Primer nivel de atención: <ul style="list-style-type: none"> Evitar consumo excesivo de yodo. Consultar con el medico si presenta alguno de los síntomas. 	Signos y síntomas específicos: <ul style="list-style-type: none"> Fatiga Dolor muscular o articular Debilidad Aumento de peso 	
	Signos y síntomas inespecíficos: <ul style="list-style-type: none"> Estreñimiento Sensación de frío Palidez o piel reseca Periodos menstruales abundante o irregulares 	
	Segundo nivel de atención: <ul style="list-style-type: none"> La sospecha de hipotiroidismo en base a los síntomas de hipoactividad de distintos sistemas del organismo se asegura con un análisis de sangre con la determinación de hormonas tiroideas (T₃ y T₄), TSH, TRH y anticuerpos tiroideos, de acuerdo al historial clínico del paciente. Tx oportuno: Levotiroxina 	Tercer nivel de atención: <ul style="list-style-type: none"> Rehabilitación Limitación del daño Control Medico

Figura 14. Historia natural de hipotiroidismo (Pérez, Mateo, Muñoz, Ruiz & Ortega, 2008)

- Anamnesis

- Factores de riesgo
- Historia personal o familiar de enfermedad tiroidea autoinmune
- Enfermedad endocrina autoinmune
- Cirugía tiroidea
- Enfermedad psiquiátrica
- Medicamentos
- Depresión

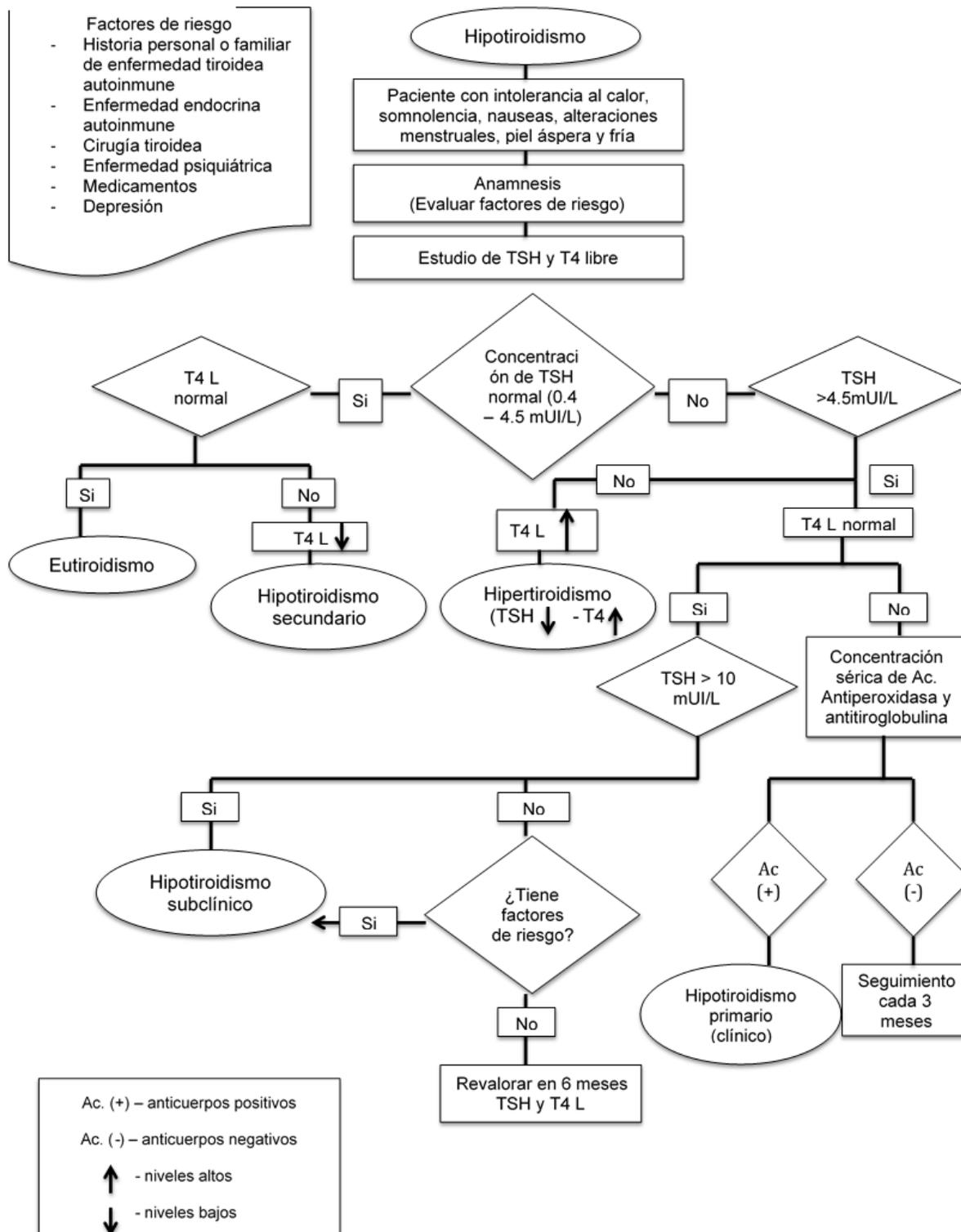


Figura 15. Algoritmo de diagnóstico de Hipotiroidismo (Modificado de SSA, 2016)

5.3.9 Tratamiento de hipotiroidismo

Se recomienda iniciar tratamiento en pacientes con hipotiroidismo subclínico y cualquiera de las siguientes condiciones (IMSS, 2016):

- Hipotiroidismo subclínico sintomáticos
- Aquellos que tengan factores de riesgo cardiovascular
- Mujeres embarazadas
- Sujetos con bocio y anti-TPO positivos
- Infertilidad

Toda la base para tratar el hipotiroidismo se centra en las concentraciones séricas de TSH de tal manera que pacientes con niveles superiores a 10 mUI/L deben de ser tratados, el fármaco de preferencia es la levotiroxina sintética (tetrayodotiroxina) en lugar de triyodotiroxina. En el primer caso el organismo controla la conversión de T4 a T3 evitando así las complicaciones por exceso de T3. La meta del tratamiento es restaurar la función tiroidea evaluada con concentraciones de TSH, disminución del tamaño del bocio y ausencia de síntomas. La dosis inicial de levotiroxina debe estar en relación con la edad, arritmia cardiaca o enfermedad coronaria. En pacientes jóvenes y en adultos sanos, sin comorbilidades, puede iniciarse con una dosis de 1.6 - 1.8 UI/kg de peso cada 24 horas. En pacientes ancianos es prudente iniciar con dosis de 25 - 50 UI/día aumentar cada 1 - 2 semanas hasta que se normalicen las concentraciones de TSH (Gómez, Ruiz, Sánchez, Segovia, Mendoza & Arellano, 2010).

Entre los fármacos podemos encontrar tratamiento únicamente con levotiroxina (monoterapia) o combinado (terapia combinada) (IMSS, 2016):

- Levotiroxina (monoterapia)
- Levotiroxina / liotironina (terapia combinada)
- Liotironina (monoterapia)

Hay que tomar en cuenta que una terapia con T3 y T4 no es de elección bajo la premisa de que en individuos sanos el 80 % de la T3 circulante proviene de la conversión periférica de la T4 secretada por la glándula, por lo que al administrar levotiroxina solamente la

conversión periférica a T3 se ajusta de acuerdo con las necesidades de cada tejido en particular; sin embargo, alrededor de un 25 a 32 % de los pacientes con hipotiroidismo requieren concentraciones suprafisiológicas de T4 para normalizar la concentración de TSH, posiblemente para compensar la ausencia de T3 secretada por la glándula tiroidea. Quizá por eso en unos estudios se ha evidenciado que algunos pacientes refieren mayor bienestar con la combinación de estas hormonas. A pesar de estos hallazgos, la combinación de T3 con T4 no ha mostrado ventajas clínicas claras en relación con el tratamiento convencional con levotiroxina sola. La T3 tiene la característica de unirse 10 veces más al receptor nuclear, pero con vida media corta, aproximadamente de un día (Gómez, Ruiz, Sánchez, Segovia, Mendoza & Arellano, 2010).

5.3.10 Monitoreo de hipotiroidismo

La levotiroxina se absorbe principalmente en el yeyuno, cerca de un 70 % con el estómago libre de alimentos. Idealmente debe ingerirse 30 minutos antes del desayuno. Con los alimentos se reduce la absorción a un 40 %. El calcio, suplementos de hierro, antiácidos, bloqueadores de la bomba de protones, anticonvulsivos y los alimentos, aumentan los requerimientos de levotiroxina (Gómez, Ruiz, Sánchez, Segovia, Mendoza & Arellano, 2010).

Al ser de siete días la vida media de la levotiroxina se recomienda realizar la evaluación bioquímica a las 4 - 6 semanas de haber iniciado el tratamiento, con determinación de concentraciones de TSH. Después de alcanzar la meta de TSH (valores entre 0.4 a 4 mUI/L o de 0.4 a 2 mUI/L) se requiere la evaluación anual con TSH y T4L o bien realizar la valoración clínica cada 3 meses con la solicitud de un perfil tiroideo (TSH y T4L) (Gómez, Ruiz, Sánchez, Segovia, Mendoza & Arellano, 2010; IMSS, 2016).

Una vez que se haya establecido la dosis adecuada de tiroxina, el monitoreo de de la TSH será cada año a menos que (American Thyroid Association, 2017).:

- Los síntomas reaparecen o empeoran
- Al cambiar la marca de tiroxina
- Al ganar o perder peso

- Al tomar alguna droga que puede interferir con la absorción de la tiroxina, como antiácidos, suplementos de calcio o tabletas de hierro.
- Al cambiar la dosis del fármaco
- Al querer dejar de tomar el medicamento

6. ESTRÉS

6.1 DEFINICIÓN DE ESTRÉS

Se han propuesto diferentes definiciones, una de ellas define al estrés como un estímulo puntual, agresivo o no, percibido como amenazante para la homeostasis activando un conjunto de reacciones implicadas en respuestas conductuales y fisiológicas (neuronales, metabólicas y neuroendocrinas) que permiten al organismo responder al estresor de la manera más adaptada posible para restablecer la homeostasis, refiriéndonos a un estresor como cualquier cosa que nos aleja del balance homeostático (Duval, Gonzáles & Rabia, 2010; Florencia, 2012), mientras que Bruce McEwen postula al estrés como una amenaza real o supuesta a la integridad fisiológica o psicológica de un individuo que resulta en una respuesta fisiológica y/o conductual, mientras que en medicina, el estrés es referido como una situación en la cual los niveles de glucocorticoides y catecolaminas en circulación se elevan. Por otra parte tenemos a Chrousos y Gold que definen al estrés como un estado de falta de armonía o una amenaza a la homeostasis causando una respuesta adaptativa específica o generalizada y no específica. Así, una alteración en la homeostasis resulta en una cascada de respuestas fisiológicas y comportamentales a fin de restaurar el balance homeostático ideal (Florencia, 2012). Otros autores describen al estrés como una relación entre el ambiente y la persona por lo que la actitud, la forma de pensar y la autoestima de una persona es de suma importancia para aumentar, mantener o disminuir la respuesta de su organismo, al igual que su forma de interpretar la situación que provoque ese cambio homeostático. Siendo este una respuesta subjetiva hacia la situación que la persona esté cursando (Naranjo, 2009).

6.2 TIPOS DE ESTRÉS

Dentro del estrés se pueden dar diferentes clasificaciones por lo que puede ser complicado y confuso entender sus tipos, dicha clasificación se basa de acuerdo a la intensidad o a la duración del estrés.

6.2.1 Clasificación de acuerdo a intensidad

6.2.1.1 Eustrés o estrés positivo

Para algunas personas el hablar en público es difícil y en ocasiones no pueden realizar dicha acción, por lo que el estrés positivo provoca una adecuada activación del organismo para realizar la acción con éxito, teniendo en cuenta que la activación del estrés positivo se activa en cualquier prueba o situación complicada. De igual manera es adaptativo y estimulante por lo que es necesario para el bienestar de las personas. Tiende a activarse en diversas ocasiones, por ejemplo, cuando hay un aumento de la actividad física, en el entusiasmo y la creatividad (Regueiro, 2018).

Queriendo decir que el estrés no siempre es contraproducente a nuestro cuerpo, sin embargo, un exceso de éste puede provocar un trastorno fisiológico o ataques de ansiedad.

6.2.1.2 Distrés o estrés negativo

A comparación del eustrés, el estrés negativo ocasiona una inadecuada, excesiva o desregulada activación psicofisiológica, provocada por una continua exposición al estresor, causando un daño a la salud al igual que sufrimiento y desgaste personal (Requeiro, 2018).

6.2.2 Clasificación de acuerdo a su duración

6.2.2.1 Estrés agudo

Es la forma de estrés más común, surge de las exigencias y presiones de un recuerdo pasado reciente, portando exigencias y presiones al futuro cercano, es decir un estrés de corto plazo. El estrés agudo es emocionante y fascinante en pequeñas dosis, pero cuando es demasiado resulta agotador. Una bajada rápida por una pendiente de esquí, por ejemplo, es difícil, pero es estimulante por la mañana, en cambio la misma bajada al final del día resulta agotadora y desgastante. Esquiar más allá de sus límites puede derivar en caídas y fracturas de huesos. Del mismo modo, exagerar con el estrés a corto plazo puede derivar en agonía psicológica, dolores de cabeza tensionales, malestar estomacal y otros síntomas, es importante remarcar que al ser un estrés de corto plazo, éste no va a tener tiempo

suficiente para causar daños importantes asociados con el estrés a largo plazo, entre los síntomas más comunes encontramos:

- Agonía emocional: una combinación de enojo o irritabilidad, ansiedad y depresión, conocidas como las tres emociones del estrés.
- Problemas musculares que incluyen dolores de cabeza tensos, dolor de espalda, dolor en la mandíbula y las tensiones musculares que derivan en desgarro muscular y problemas en tendones y ligamentos.
- Problemas estomacales e intestinales: siendo esto uno de los síntomas más frecuentes, presentándose como acidez, flatulencia, diarrea, estreñimiento y síndrome de intestino irritable.
- Sobreexcitación pasajera: se da una elevación de la presión sanguínea, ritmo cardíaco acelerado, transpiración de las palmas de las manos, palpitaciones, mareos, migrañas, manos o pies fríos, dificultad para respirar y dolor en el pecho (American Psychological Association, 2018).

Este tipo de estrés puede presentarse en cualquier momento de nuestra vida afectando nuestro ritmo, a pesar de esto es muy tratable y manejable.

6.2.2.2 Estrés agudo episódico

Se trata de un estrés agudo frecuente, en este caso la vida de la persona es desordenada y generalmente tiende al caos, ya que siempre está apurada, asume muchas responsabilidades o tiene demasiadas cosas por hacer y no puede organizar su tiempo para ejecutarlas adecuadamente cometiendo muchos errores. Entre los síntomas que presentan se encuentra un mal carácter, irritabilidad, ansiedad y tensión muscular. Este tipo de personas suele describirse como personas “nerviosas”, además de presentar los síntomas mencionados de igual manera tienden a ser cortantes con las personas y a veces su irritabilidad se transmite como hostilidad deteriorando sus relaciones con amigos u otras personas (American Psychological Association, 2018).

Otra forma de estrés agudo episódico surge de la preocupación incesante, es decir, que la persona prevé con pesimismo cualquier situación, generando una sobre agitación prolongada generando dolores de cabeza persistentes, migrañas, hipertensión, dolor en el

pecho y enfermedades cardíacas. Para su recuperación se necesita pasar por varios niveles de atención y por lo general la persona requiere ayuda profesional (American Psychological Association, 2018).

6.2.2.3 Estrés crónico

El estrés crónico se genera cuando un estímulo es real o imaginario, pero perdura en el tiempo con mucha intensidad, es causado por situaciones diarias, continuas y repetitivas en donde la persona no es capaz de reaccionar de alguna forma, es decir, cuando el organismo se encuentra bajo presión continua o en situación de emergencia constante. Algunos tipos de estrés crónico provienen de experiencias traumáticas de la niñez que se interiorizaron y se mantienen dolorosas y presentes agotando los recursos fisiológicos y psicológicos de defensa del individuo provocando patologías, en este caso intervienen factores de tipo cognitivo y emocional, correspondientes a la estructura biológica y personalidad de cada individuo. Entre las patologías que causa el estrés crónico tenemos (American Psychological Association, 2018 & De Luca, Sánchez, Pérez & Lejía, 2004):

- Enfermedades cardiovasculares
- Artritis reumatoide
- Migrañas
- Calvicie
- Asma
- Tics nerviosos
- Dermatitis
- Colitis
- Diabetes
- Dolores de espalda
- Insomnio
- Agresividad
- Neurosis de ansiedad
- Trombosis
- Cáncer

Generalmente las personas con estrés crónico tienen un final fatal por todo el desgaste llegando a una crisis nerviosa final y suicidio principalmente, por ello requiere tratamiento médico, además de pláticas de conducta y manejo del estrés.

6.3 FACTORES DEL ESTRÉS

Raras veces podemos estar en un estado de “bienestar”, es decir, que no percibimos un estímulo que perturbe la homeostasis, a lo que nos hemos referido como estrés, la razón es muy fácil y es porque cada persona tiene una personalidad diferente, realiza distintas actividades ya sean laborales o físicas, el medio ambiente en el que se desarrolla no es igual y su entorno social varia (ISSSTE, 2016).

6.3.1 Personalidad

Se refiere a la percepción que tiene el individuo sobre sí mismo, y el significado que le asigna a las situaciones estresantes, lo cual suele manifestarse en actitudes o en comportamientos de riesgo que resultan en alteraciones psíquicas y somáticas, por lo que algunas personalidades parecen ser más propensas al estrés que otras, clasificándolas en personalidad tipo A y tipo B (ISSSTE, 2016).

- **Personalidad tipo A** se caracteriza por un alto sentido de urgencia e impaciencia, hace que las cosas se hagan rápidamente, tiene una obsesión por estar siempre a tiempo, y se impacienta o irrita cuando sufre algún retraso o si lo tienen esperando por alguna razón, para tranquilizarse se mueve, camina o come rápidamente; habla de prisa y explosivamente, es muy competitivo en cualquier actividad que realiza, resultando en un estrés negativo por lo que suelen ser más propensas a ataques del corazón.
- **Personalidad tipo B** es todo lo contrario al tipo A, las personas tienen rara vez deseos de hacer algo, es paciente, confiado, seguro, además participa en actividades recreativas y/o deportivas, es responsable, pero si se retrasa no se afecta y no se encuentra continuamente pendiente de la hora (ISSSTE, 2016).

6.3.2 Bioecológicas

Las causas bioecológicas abarcan toda actividad derivada de nuestras acciones o de nuestro funcionamiento orgánico, es decir, que nuestra actividad física, el trabajo que escogimos al igual que las enfermedades causadas por todo tipo de microorganismos son importantes factores para el desarrollo del estrés. La actividad física es un estresor que demanda al cuerpo una mayor cantidad de energía para realizar el esfuerzo deportivo, como lo es el correr, nada, escalar, entre otros, en lo que respecta al funcionamiento orgánico estamos hablando de las enfermedades causadas por bacterias, virus o sustancias tóxicas (drogas, alcohol, etc.), además se incluyen deficiencias alimenticias (falta de vitaminas, sales, son un ejemplo), obesidad, sed o todo tipo de estímulo químico fisiológico que cause dolor, por otra parte el medio ambiente es un condicionamiento físico (como el calor, frío, ruido, estímulos ópticos, contaminación, además del aire) que obliga al cuerpo a reaccionar en forma de estrés (ISSSTE, 2016).

6.3.3 Psicosociales

Los factores psicosociales son una interacción entre el comportamiento social y la manera en que nuestros sentidos y nuestras mentes interpretan el comportamiento, en otras palabras, el estrés social se determina por el significado que cada persona le asigna a los eventos de su vida, por ende, cada persona tiene un patrón diferentes, también su estrés será diferente. Algunos ejemplos de estos tipos de estresante surgen con frecuencia durante el transcurso de la vida cotidiana como lo son: desengaños, conflictos, cambios de trabajo, pérdidas personales, problemas económicos, presión de tiempo, jubilación, dificultades para tomar decisiones, cambios en la familia, etc. (ISSSTE, 2016).

6.4 SÍNDROME GENERAL DE ADAPTACIÓN

Las fases del estrés son conocidas como “Síndrome general de adaptación”, es llamado así por Hans Seley ya que describe el esquema de funcionamiento de la sociedad la cual se basa en asumir responsabilidades y en el cumplimiento de las exigencias, que en ocasiones son situaciones que se perciben como amenazantes, por tal motivo el organismo responde con una activación general, movilizandolos recursos necesarios para enfrentar la situación intentado adaptarse. Entonces se puede definir como la respuesta física y

específica del organismo ante cualquier demanda o agresión, ante agresores que pueden ser tanto físicos como psicológicos (De Luca, Sánchez & Leija, 2004; Nogareda, 2005). En términos sencillos el síndrome general de adaptación es un sinónimo de estrés.

En este proceso de adaptación se distinguen tres fases en las cuales se encuentran funcionando tres ejes fisiológicos que secuencialmente son el eje neural, el eje neuroendocrino y el eje endocrino, como se representa en la figura 16 siendo estas las siguientes:

6.4.1 Fase de alerta o de shock

En donde el hipotálamo estimula las suprarrenales para secretar adrenalina, cuyo objetivo es suministrar la energía en caso de urgencia, dando respuestas del organismo como un aumento de la frecuencia cardíaca, una vasodilatación, un aumento de la vigilancia, de igual manera la noradrenalina es secretada junto con la ACTH y la CRH, donde se puede generar una acción o una paralización.

6.4.2 Fase de defensa

Se presenta cuando el estrés es constante o se mantiene, por lo que las glándulas suprarrenales (en la zona fasciculada) secretan cortisol, su papel es mantener constante el nivel de glucosa sanguínea para nutrir los músculos, el corazón y el cerebro, mientras que la adrenalina suministra la energía de urgencia; por otra parte, el cortisol asegura la renovación de las reservas. Es una fase de resistencia en donde el organismo debe “aguantar”, adaptándose a la situación y así lograr la sobrevivencia, esta fase puede durar de semanas a meses.

6.4.3 Fase de agotamiento o de relajamiento

Se activa cuando la situación persiste y se acompaña de una alteración hormonal crónica, se presentan alteraciones tisulares y psiquiátricas. Si la situación persiste es posible que el organismo se encuentre desbordado, inclusive agotado, las hormonas secretadas son menos eficaces y comienzan a acumularse en la circulación, dando como resultado un impacto negativo sobre la salud, relacionando diferentes enfermedades como insomnio,

falta de concentración, abatimiento, fatiga, extenuación, patologías inmunológicas, cardiovasculares, metabólicas y endocrinas, depresión, entre otras (Duval, Gonzalez & Rabia, 2010; De Camargo, 2004).

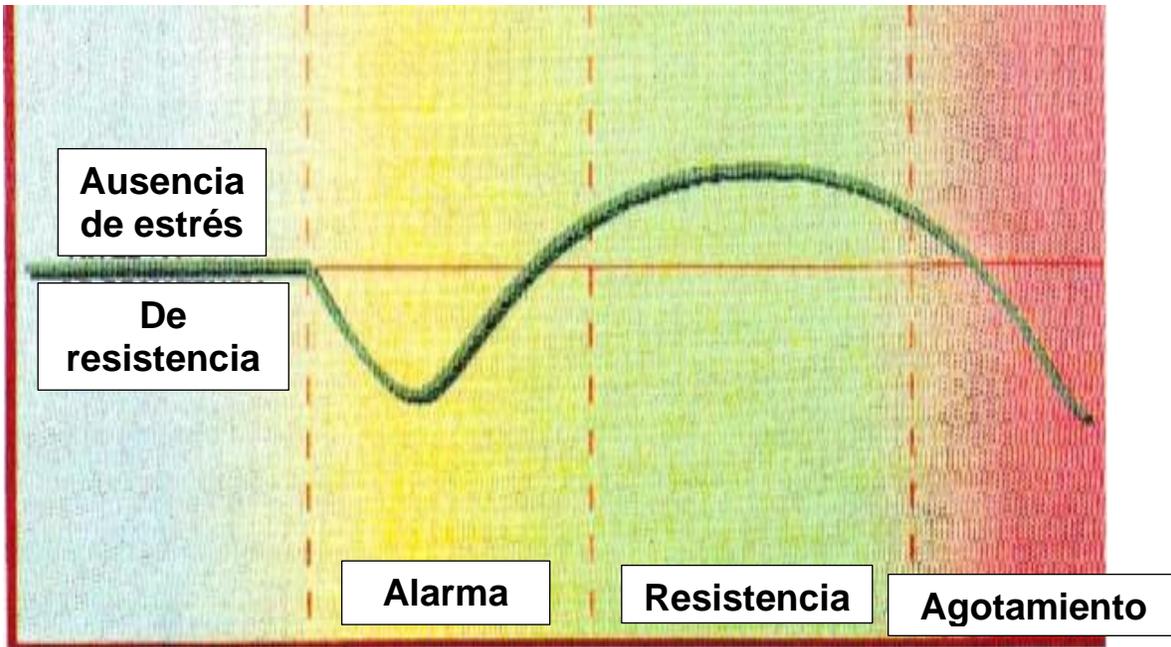


Figura 16. Fases de la respuesta al estrés: Alarma, Resistencia y Agotamiento (De Camargo, 2004)

Sin embargo, el estrés como se mencionó puede ser de ayuda, en la figura 17 se presenta la relación del estrés y el rendimiento, apréciase las zonas características de esta curva.

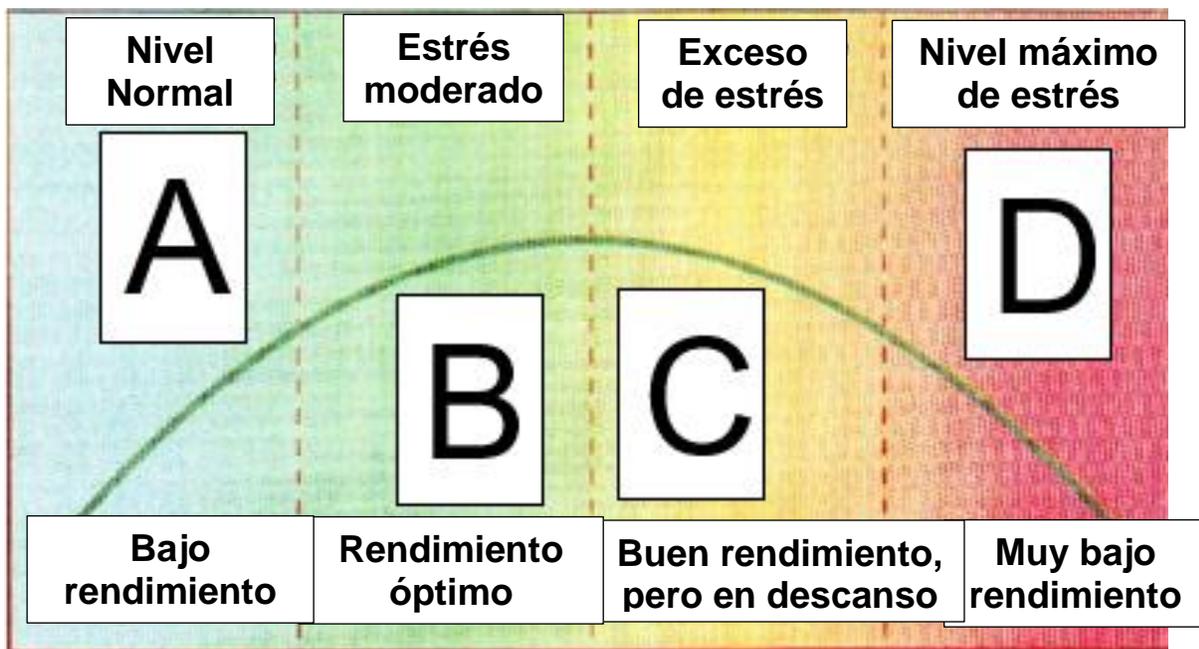


Figura 17. Relación entre estrés y rendimiento

- La zona A-B describe una ausencia de estrés, en donde el individuo presenta bajo rendimiento, es apático, sin estímulos y sin metas.
- La zona B-C es la zona de rendimiento óptimo, en donde las personas están motivados y satisfechos.
- La zona C-D describe un buen rendimiento, pero está en declive.
- Por último, la zona D-E es la zona de máximo estrés, el rendimiento es muy bajo y generalmente el sujeto está cansado o nervioso (De Camargo, 2004).

Por lo tanto, podemos decir que el estrés nos ayuda a estar agilizados y activos, aunque un exceso de este puede provocar el efecto contrario, en general el humano siempre está en constante estrés por lo que debe de encontrar un balance y así poder mantenerse en la zona B-C (zona de alto rendimiento).

6.5 FISIOLÓGIA DEL ESTRÉS

Numerosos estímulos se consideran como estresantes, entre estos encontramos a los físicos refiriéndonos al trabajo o a la limitación que disponemos de tiempo al hacer alguna labor y emocionales como la pérdida de un familiar o alguna frustración entre otros, por lo que se va activando el eje nervioso, el eje simpático y el eje endocrino (HHS) de manera secuencial.

Por tal motivo que al estar con estrés y basándonos en la definición de que el estrés es amenaza a la homeostasis el cuerpo, para sobrevivir, reacciona con un gran número de respuestas adaptativas, iniciando con la respuesta del sistema nervioso, gracias a las regiones cerebrales que son el córtex prefrontal, la amígdala, el hipocampo y el hipotálamo donde se han evidenciado las diferencias sexuales, tanto en la estructura como en la función; las regiones límbicas y cerebrales anteriores son extremadamente sensibles a las hormonas liberadas durante el estrés, especialmente los glucocorticoides (principalmente el cortisol). Por otra parte, al mantener el estímulo estresante entramos a lo que se conoce como estrés crónico causando plasticidad adaptativa en el cerebro, en el cual los neurotransmisores locales, como también las hormonas sistémicas, interactúan para producir cambios estructurales y funcionales. Los cambios estructurales/funcionales en las regiones cerebrales inducidos por el estrés pueden contribuir al desarrollo de desórdenes

psiquiátricos, tales como depresión y trastorno por estrés postraumático (Duval, González y Rabia, 2010).

Bioquímicamente al entrar en estrés agudo, el eje nervioso se activa en los primeros segundos después de que se percibe el estímulo estresante y como consecuencia podemos tener una paralización por la activación de la sustancia gris, seguido de un aumento del tono muscular mediado por el sistema somático gracias a la formación pontina (red de neuronas que se ubican entre el tronco del encéfalo y el diencefalo cuya función es regular el nivel de consciencia que se tiene), la cual facilita los reflejos de estiramiento produciendo hiperreflexia e hipertoniá, para llegar a un estado de shock en el que se presentan muecas o expresiones faciales que permiten identificar el estado de ánimo de la persona por los nervios trigémino y facial, terminando con una reacción de alerta cortical mediada por la activación del sistema límbico (amígdala) que libera noradrenalina obteniendo una conciencia hiperaguda y mente alerta, al haber un aumento de noradrenalina y de la adrenalina se van a presentar diferentes manifestaciones como lo es un aumento de la glucemia por glucogenólisis, aumento de la frecuencia cardiaca, dilatación pupilar (midriasis), vasoconstricción, un aumento de la secreción de glucagón por el páncreas, entre otras (De Camargo, 2004).

Si el estímulo estresante persiste o es intermitente la acción fisiológica se inicia más tarde pero dura más, en este caso como ya se encuentra estimulado el sistema límbico el hipotálamo va a activar las neuronas preganglionares simpáticas que a su vez activan la médula adrenal secretando adrenalina y noradrenalina hacia la sangre, de tal manera que la adrenalina actúa sobre receptores alfa y beta adrenérgicos en diferentes estructuras, dichos receptores son de localización post - sináptica y se encuentran en el músculo liso vascular, en el árbol bronquial y la pared uterina, dando como resultado un incremento masivo de adrenalina (De Camargo, 2004; Brandan, Llanos, Ruiz & Rodríguez, 2010).

Al seguir con el estímulo estresante entramos en estrés crónico, en donde las emociones activan el sistema límbico, en especial a la amígdala, de tal manera que los neurotransmisores como la serotonina, noradrenalina y endorfinas se van liberando, con su liberación se da la estimulación del hipotálamo, específicamente los núcleos paraventriculares, para que se pueda sintetizar y secretar la hormona liberadora de la corticotropina (CRH) a la sangre del sistema portal hipotálamo-hipófisis. A través de la

sangre, la CRH actúa sobre la adenohipófisis estimulando la síntesis y secreción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) la cual entra al sistema sanguíneo sistémico y actúa sobre la zona fascicular de la corteza suprarrenal. Como respuesta, aumentan principalmente los niveles de glucocorticoides (cortisol) (De Camargo, 2004).

Gracias a esta respuesta fisiológica muchas enfermedades se pueden contraer en un estado crónico de estrés, por lo que es de suma importancia tratar de controlar el estrés, decimos “tratar” porque en todo tiempo estamos expuestos a los estímulos estresantes y no los podemos eliminar, sin embargo, si podemos controlar la respuesta al estrés mediante diversas técnicas como:

- **Generales:** tener una dieta adecuada, procurar distraerse y realizar actividades divertidas.
- **Cognitivo-conductuales:** tener una perspectiva realista de las situaciones, tratar de desarrollar habilidades sociales.
- **De relajación:** tratar una relajación muscular, relajación autógena y control de la respiración actividades lúdicas y ejercicio.

Hay múltiples razones para no poder controlar el estrés, debido a la falta de tiempo, la inestabilidad económica que cada uno tiene para poder pagar clases de relajación de todo tipo, son muy cerrados de mente por lo que no mejoran su punto de vista, no conocen muchas situaciones o por otras razones, de tal manera que se planteó un modelo biopsicosocial el cual toma en cuenta todos los factores estresores, la forma de procesar y los cambios fisiológicos que se tiene (De Camargo, 2004).

6.6 MODELO BIOPSICOSOCIAL

El modelo se basa en la relación entre cualquier situación estresante y la manera en que la acepta el individuo, con las respectivas consecuencias fisiológicas.

Con cualquier situación que reconozcamos (siendo este un proceso cognitivo) se mandan señales que van desde la corteza cerebral al hipotálamo activando la vía del sistema nervioso vegetativo (autónomo) que involucra a la médula de las glándulas suprarrenales, la cuales responden liberando adrenalina y noradrenalina, también llamadas hormonas del

estrés; dichas hormonas movilizan nuestro cuerpo y nos hacen actuar ya sea luchando o abandonando el lugar (Nogareda, 2005).

Cuando la situación produce sentimientos de distrés o desamparo, el cerebro a la par que libera adrenalina y noradrenalina envía mensajes al córtex de los suprarrenales para segregar otra hormona del estrés, el cortisol, que juega un papel importante en el sistema inmunológico, junto con la liberación del cortisol la glándula pituitaria se estimula y libera ACTH. La figura 18 muestra dicha producción (Nogareda, 2005).

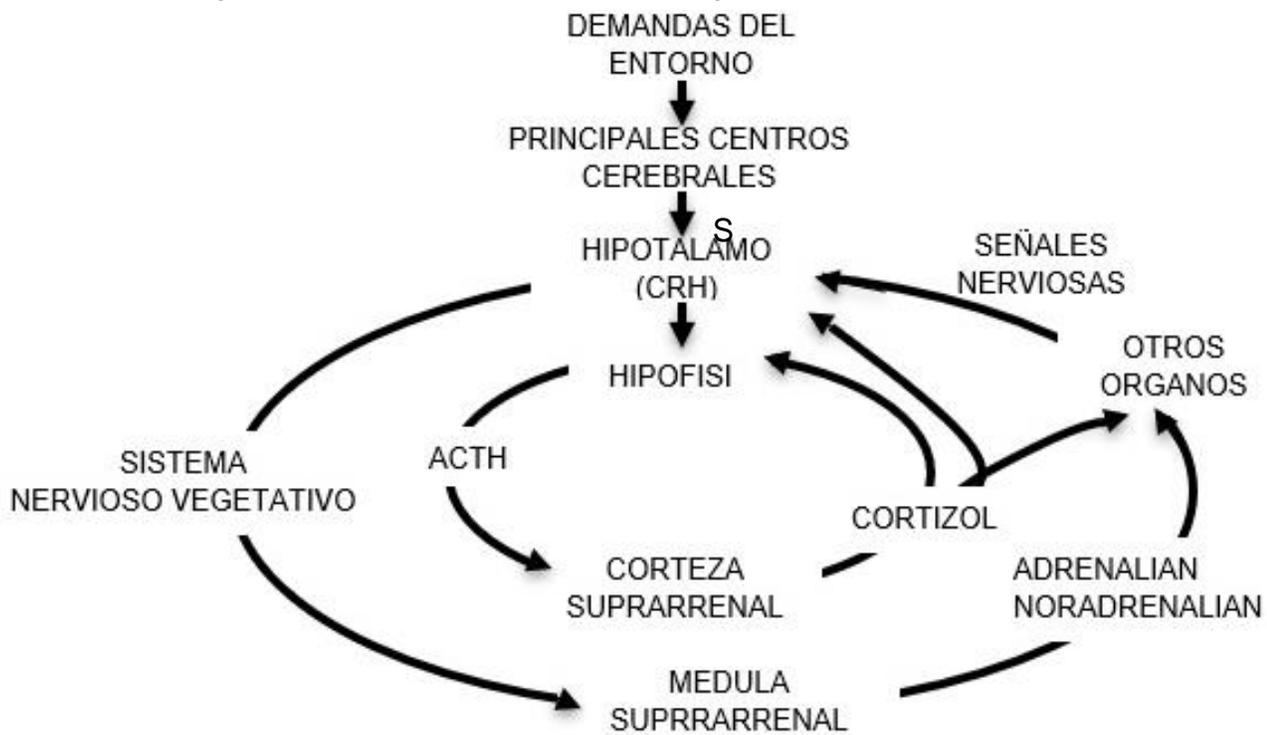


Figura 18. Producción de hormonas por el sistema nervioso vegetativo y el eje hipofisopituitario-suprarrenal, recuperado de (Nogareda, 2005)

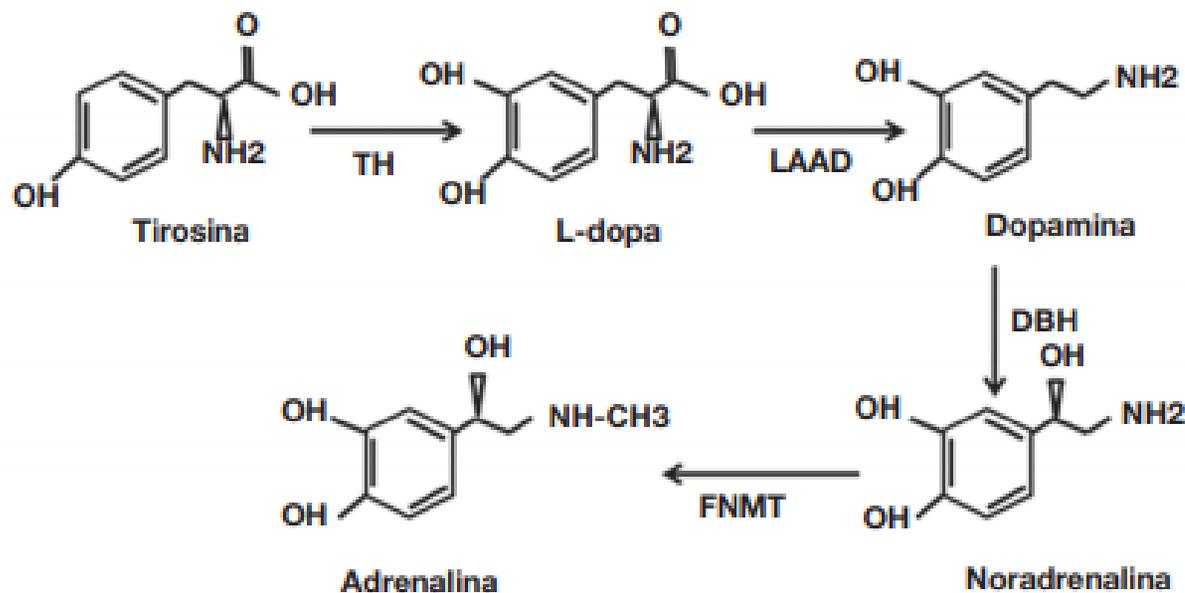
Al estar en constante estrés (estrés crónico) como lo acabamos de mencionar se da la liberación de hormonas (neurotransmisores) y debido a que el hipotálamo secreta la hormona liberadora de corticotropina (CRH) que además de su efecto hormonal, funciona como un neurotransmisor, actúa sobre el *locus ceruleus* y las glándulas suprarrenales, incrementando la síntesis de noradrenalina y al mismo tiempo disminuye la utilización de los cambios adaptativos del individuo, lo cual se traduce en un incremento en la concentración de los otros neurotransmisores, siendo estos la, adrenalina y dopamina, provocando una disregulación o una alteración de estos. Las neuronas noradrenérgicas están localizadas en el *locus ceruleus* (parte del cerebro), situado en el piso del cuarto

ventrículo, y en el área tegmental lateral y desde allí proyectan sus conexiones al tálamo, la amígdala, el hipocampo, el hipotálamo y la corteza cerebral (neocortex), jugando un papel importante en las respuestas de adaptación y vigilancia preparando al individuo para actuar o huir (Tellez, 2000). La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5HT) ejerce una importante acción en la conducta, movimiento, apreciación del dolor, actividad sexual, apetito, secreciones endocrinas, funciones cardiacas y el ciclo de sueño-vigilia, producida a partir de la hidroxilación del triptófano mediante la acción de la triptófano-hidroxilasa produciendo 5-hidroxitriptófano; éste es descarboxilado, dando lugar a la serotonina, sus niveles están regulados tanto por la captación del triptófano como por la acción de la monoaminoxidasa (MAO) intraneuronal, a su vez este neurotransmisor modula la producción de la dopamina, la cual es una catecolamina que participa en el mantenimiento del estado de alerta, participa principalmente en la función motriz, se deriva del aminoácido tirosina y la síntesis es por la misma vía que para la epinefrina y noradrenalina así como se ejemplifica en la figura 19 (Guadarrama, Escobar & Zhan, 2006; Tellez, 2000).

Una vez teniendo niveles altos de dopamina se va a producir la noradrenalina, ya que por la acción de la dopamina b-hidroxilasa en presencia de cobre, oxígeno y fosfato ascórbico (derivado de la vitamina C) la dopamina es convertida en la noradrenalina (Tellez, 2000), generando un estado de depresión ya sea unipolar o bipolar e incluso se pueden dar brotes de psicosis (Guadarrama, Escobar & Zhan, 2006), posteriormente por acción de la feniletanolamina-N-metiltransferasa la noradrenalina es convertida a epinefrina, tal y como se ve la figura 20 (Taira, Carranza, Bertera & Höcht, 2013).

Por lo que se planteó la “Hipótesis de las monoaminas en la depresión”, específicamente las catecolaminas (serotonina y noradrenalina), la cual propuso que la depresión era causada por un déficit funcional de las monoaminas en sitios claves del cerebro, mientras que la manía era causada por el exceso funcional de éstas (Guadarrama, Escobar & Zhan, 2006).

Entonces podemos decir que niveles anormales de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5HT), norepinefrina y dopamina, conocidos como neurotransmisores aminérgicos actúan en las neuronas del sistema nervioso central y que se activan en el estrés, pueden generar un trastorno afectivo, conocido como depresión crónica, teniendo un rol importante en su fisiopatología (Guadarrama, Escobar & Zhan, 2006).



Ruta de síntesis de catecolaminas. TH: tirosina-hidroxilasa; L-dopa: dihidroxifenilalanina. LAAD: descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos; DBH: dopamina-β-hidroxilasa; FNMT: feniletanolamina-N-metiltransferasa

Figura 20. Síntesis de dopamina, adrenalina y de noradrenalina (Taira, Carranza, Bertera & Höcht, 2013)

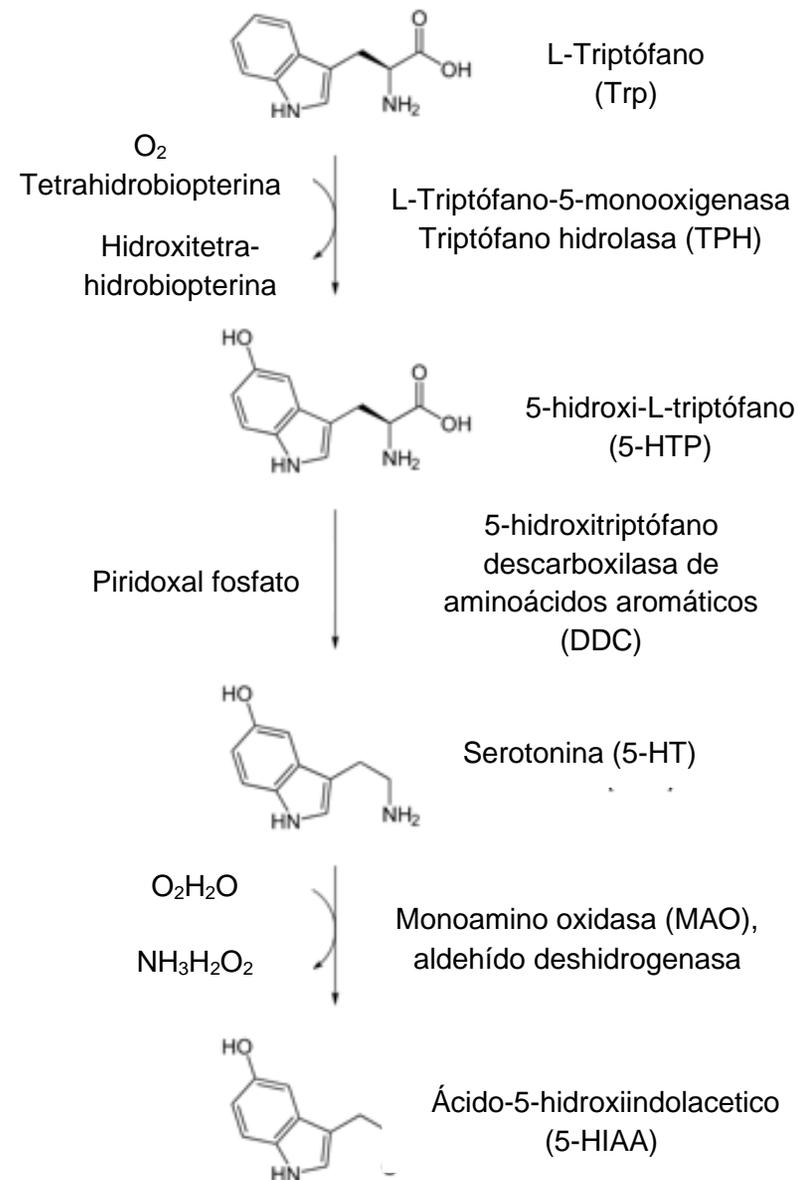


Figura 19. Síntesis de la serotonina a partir del aminoácido Triptófano (recuperado de <https://farmacologicas.wordpress.com/tag/fisiologia-de-la-serotonina/>)

7. TRASTORNOS AFECTIVOS

7.1 GENERALIDADES

Los trastornos afectivos son un cambio del estado de ánimo que tienen como característica principal una alteración del humor, el cual se evalúa de acuerdo a la presencia de tres etapas en el desarrollo de estos trastornos, la primera etapa es la presencia de episodios afectivos (depresivo mayor, maníaco, mixto e hipomaníaco), en segundo lugar se describen la presencia de trastornos del estado de ánimo (por ejemplo trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno no bipolar, etc.) y por último tenemos a la descripción del episodio afectivo más reciente o el curso de los episodios recidivantes. Se tienen criterios que abarcan la mayoría de los trastornos del estado de ánimo, tal es el caso de la segunda etapa en donde se exige la presencia o ausencia de los episodios afectivos, mientras que en la tercera etapa los trastornos son recurrentes y a menudo suelen estar relacionados con la presencia de acontecimientos o situaciones estresantes (American Psychiatric Association, 2014).

Hay una gran variedad de factores que pueden conllevar a un trastorno afectivo, uno de los más comunes es el estrés que puede llegar a causar un estado de depresión, siendo este uno de los trastornos afectivos más recurrentes, afecta a toda la población sin importar la edad, se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño, trastornos del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración. Se ha observado una mayor incidencia de este trastorno en las mujeres debido a los cambios hormonales, su educación y sus creencias (American Psychiatric Association, 2014). Generando una desregulación fisiológica en relación a las hormonas y neurotransmisores implicados en la respuesta al estrés a tal grado de desarrollar enfermedades como el hipotiroidismo o hipertiroidismo como consecuencia de estos trastornos.

7.2 CLASIFICACIÓN DE TRASTORNOS AFECTIVOS

En materia de salud mental la Asociación Americana de Psicología (APA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), dada la necesidad que existe en materia de salud pública, se encargaron de implementar sistemas de clasificación internacionales, con validez legal y científica reconocida, la OMS incorpora por primera vez el capítulo de los trastornos mentales en la sexta edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). De igual manera el Comité de estadística de la APA junto a otros grupos de trabajo ha ido desarrollando y revisando la clasificación y, lo más importante, incorporando criterios de diagnóstico. Así nace el “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” (DSM-MD) (American Psychiatric Association, 2014).

De tal modo que el DSM-IV representa el “estándar de facto” teniendo carácter normativo en Estado Unidos de Norte América y por su parte, la CIE-10, que es el “sistema europeo” sigue las tradiciones específicas de la psiquiatría europea y tiene, más bien, carácter orientativo.

Para ello la clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud, clasifica a los trastornos del ánimo como se muestra en la figura 21.

Trastornos en los cuales tienen en común las alteraciones del humor o de la afectividad, que tiende a la depresión (con o sin ansiedad, o euforia). Acompañados de modificaciones en el grado de la actividad, y la mayor parte de los demás síntomas son secundarios a esos cambios del ánimo y de la actividad. La mayoría de estos trastornos tienden a ser recurrentes, y a menudo el comienzo de cada episodio se relaciona con sucesos o situaciones generadores de estrés (OPS, 2008).



Figura 21. Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento de acuerdo con la clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud (American Psychiatric Association, 2014)

7.2.1. Trastornos depresivos

Son considerados desórdenes del talente y es la forma más común de sufrimiento mental, millones de personas en todo el mundo, sin importar la raza, nacionalidad o cultura sufren de este tipo de trastornos los cuales comprendan: trastorno depresivo mayor, al trastorno distímico, así como a los trastornos depresivos no especificados.

Para dar un diagnóstico del trastorno depresivo es necesario evaluar la manifestación de episodios depresivos o maníacos para discernir entre trastornos bipolares o depresivos (unipolares).

7.2.2. Episodio depresivo

Periodo de al menos dos semanas durante el que hay una pérdida del interés en todas las actividades, animo bajo, y reducción de la energía. El sueño suele estar alterado y el apetito disminuido. La autoestima y la confianza en uno mismo casi siempre está reducido.

De acuerdo al manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (MDE-V), un episodio depresivo debe cumplir con al menos cinco de los siguientes síntomas durante un periodo de dos semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser estado de ánimo depresivo o pérdida de interés o de la capacidad para el placer. Excluyendo a aquellos síntomas que son claramente debidos a enfermedades médicas o las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo salud (American Psychiatric Association, 2014)

1. Estado de ánimo depresivo la mayor parte de del día
2. Pérdida del interés o de la capacidad para el placer
3. Pérdida importante de peso si hacer régimen o aumento de peso
4. Insomnio o hipersomnia
5. Agitación a enlentecimiento psicomotor
6. Fatiga o pérdida de energía
7. Sentimiento de inutilidad y culpa o inapropiados
8. Disminución de la capacidad para pensar y concentrarse, o indecisión

9. Pensamientos recurrentes de muerte, ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse

7.2.3 Episodio maníaco

Período concreto durante el cual el estado de ánimo es anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, este periodo del estado de ánimo anormal, debe durar al menos una semana. La alteración del estado de ánimo acompañado de ira o al menos otros tres síntomas de una lista que incluye (American Psychiatric Association, 2014):

:

- Aumento de autoestima o grandiosidad
- Disminución de la necesidad de dormir
- Lenguaje verborreico
- Fuga de ideas
- Distraibilidad
- Aumento de actividad
- Agitación psicomotora e implicación
- Excesiva en actividades placenteras

Cabe mencionar que los trastornos depresivos se distinguen de los trastornos bipolares por el hecho de no haber historia previa de episodio maníaco (período concreto durante el cual el estado de ánimo es anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable), mixto (se caracteriza por un período de tiempo, de al menos una semana de duración, en el que casi cada día se cumplen los criterios tanto para un episodio maníaco como para un episodio depresivo mayor) o hipomaníaco (episodios maníacos pero de menor duración de al menos cuatro días). Así mismo los trastornos bipolares implican la presencia de episodios maníacos, episodios mixtos o episodios hipomaníacos, normalmente acompañados por la presencia de episodios depresivos mayores (American Psychiatric Association, 2014).

7.3 FACTORES DE LA DEPRESIÓN

Los trastornos depresivos son una enfermedad donde no solo interviene la influencia de factores internos, como es la deficiencia funcional de neurotransmisores al nivel de los receptores adrenérgicos, la reducción funcional del nivel de serotonina, la neuroplasticidad,

o alteraciones estructurales en la anatomía del sistema límbico, sino que también influyen factores externos, tal es el caso de la familia, los amigos, la presión laboral, etc.

Por lo tanto, la depresión se puede generar a partir de varios factores, entre los cuales se incluyen:

- Factores biológicos
- Factores sociales
- Factores psicológicos
- Factores genéticos
- Factores químicos: alteraciones de neurotransmisores
- Factores psicosociales como: experiencias adversas en la infancia: dificultades cotidianas y crónicas, eventos indeseables en la vida, red social limitada, baja autoestima

Los episodios depresivos surgen de la combinación de factores biológicos, psicológicos, sociales, genéticos, químicos y psicosociales (Guadarrama, Escobar & Zhan, 2006).

7.3.1 Factores biológicos

Se piensa que los principales circuitos neuroanatómicos involucrados en la regulación del talante son: el circuito límbico-talámico-cortical, que incluye la amígdala, los núcleos dorsomediales del tálamo, y la corteza prefrontal, medial y prefrontal; así como el circuito límbico-estriado-pálido-talámico-cortical.

Por lo que en el desarrollo de la depresión se encuentran involucradas diferentes estructuras anatómicas y diversas vías nerviosas. Anatómicamente las regiones más estudiadas son la corteza prefrontal, el hipocampo, la amígdala y el núcleo accumbens. Algunas alteraciones de estos sitios anatómicos pueden ocasionar trastornos depresivos, como:

- Regulación anormal de monoaminas
- Modificación en los adrenerreceptores
- Sistemas monoaminérgicos

- Eje Hipotálamo - hipófisis - suprarrenales
- Neurogénesis
- Citocinas

Un elemento clave en el desarrollo de la depresión radica en una respuesta aumentada o disminuida al estrés, siendo este otro factor biológico importante. Los agentes estresantes provocan una serie de reacciones corporales que en conjunto se conocen como el Síndrome de Adaptación General, previamente mencionado (Guadarrama, Escobar & Zhan, 2006).

7.3.2 Factores sociales

Varios estímulos externos desencadenan acciones biológicas, como los problemas sociales, los cuales activan los neurotransmisores, provocando un estado de depresión que es independiente del estado de ánimo o humor de una persona. Entre los problemas sociales tenemos a: la separación matrimonial, el status de divorciado, la pertenencia a clases inferiores, la inadecuada situación socioeconómica, la inestabilidad laboral, el vivir aislado del centro urbano, las dificultades en el ámbito laboral o familiar. El hombre vive y actúa movido por el interés de satisfacer sus necesidades, desde los más simples o elementales hasta los más complejos de carácter espiritual, pero a la vez el hombre plantea problemas en la medida en que interactúa con el resto de la sociedad y así surgen interrogantes de cómo vivir, cuál es el sentido de la vida e incluso si vale la pena vivir o no.

7.3.3 Factores psicológicos

El paciente en la comunidad no solo debe de ser visto desde la vertiente psíquica, sino de forma integral ya que está bien establecido que son múltiples los factores causales que influyen en el individuo para la aparición de la depresión, y se busca la relación de este trastorno afectivo con otros trastornos psiquiátricos. El enfermo con trastornos afectivos debe de ser visto con la interacción mente - cuerpo, teniendo siempre presente que no se puede solo tratar el eje nuclear afectivo, ya que la tristeza que envuelve al sujeto puede llegar a afectar todas las esferas de su relación intrapersonal e interpersonal, y emerger otros estados emocionales como la irritabilidad y la ansiedad, que se destacan en las depresiones neuróticas y tardías.

7.3.4 Factores genéticos

Si tomamos en cuenta la observación de que familiares de primer grado (padres, hijos, hermanos) de sujetos con trastornos depresivos tienen tres veces más probabilidad de padecer trastornos afectivos podemos decir que la genética es un factor de riesgo en un estado de depresión.

Genéticamente se planteó que la depresión se debía a un déficit en la neurotransmisión monoaminérgica. Los estudios post - mortem demuestran un aumento en la densidad de sitios de unión al receptor de serotonina 5HT₂, una reducción del número de sitios del transportador de serotonina y un aumento de los autorreceptores serotoninérgicos 5HT_{1A} en el rafe dorsal del cerebro, de igual manera se ha encontrado una amplia reducción en los sitios de unión a los autorreceptores 5HT_{1A} en el cerebro de sujetos con depresión, que se puede observar en una tomografía computada con emisión de fotones únicos (SPECT), donde se revela una disminución de la densidad de los sitios de unión al transportador de serotonina en el cerebro de pacientes depresivos. Estudios en necropsias han demostrado un aumento selectivo en la afinidad de los receptores noradrenérgicos alfa 2A y una disminución de la unión al transportador de noradrenalina en el *locus caeruleus* de pacientes depresivos (Silva, 2002).

Se han mostrado marcadores genéticos para los trastornos del talante, los cuales han sido localizados en los cromosomas X, 4,5, 11, 18 Y 21. En donde se ha comprobado que experiencias estresantes llevaron a manifestar episodios depresivos, como también a padecer trastornos depresivos a algunas personas, pero no a otras, polimorfismo funcional en la región promotora del gen del transportador de la serotonina (5-HTT) modulaba la influencia de los eventos estresantes cotidianos en la depresión. Individuos con una o dos copias del alelo corto del 5-HTT mostraron más síntomas depresivos, y tendencias suicidas con relación a eventos estresantes en comparación con individuos con un solo alelo (Guadarrama, Escobar & Zhan, 2006).

7.4 ALTERACIONES DE NEUROTRANSMISORES

Niveles anormales de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5HT), norepinefrina y dopamina, neurotransmisores aminérgicos que actúan en las neuronas del sistema nervioso central, podrían ser importantes en la fisiopatología de la depresión (Guadarrama, Escobar & Zhan, 2006).

7.4.1 Serotonina

Es estas catecolaminas la cual tiene una gran influencia sobre el talante, conducta, movimiento, apreciación del dolor, actividad sexual, apetito, secreciones endocrinas, funciones cardiacas y el ciclo de sueño-vigilia. Esta es producida a partir del aminoácido triptófano, el triptófano debe competir con estos otros aminoácidos para el transporte en el cerebro. Por lo tanto, la cantidad de triptófano transportado depende tanto de su concentración como de la concentración de los otros aminoácidos en el cuerpo (Guadarrama, Escobar & Zhan, 2006).

7.4.2 Noradrenalina

El Locus coeruleus (LC) es el núcleo del encéfalo, en el tallo cerebral, que genera la noradrenalina (NA); las neuronas del LC envían sus axones principalmente a las estructuras límbicas, que incluyen la amígdala, la formación hipocámpica y la corteza prefrontal. El Locus coeruleus, estructura que forma parte de la formación reticular, posee actividad tónica como marcapaso. La actividad de las neuronas del LC aumenta significativamente en la vigilia y en episodios de estrés, en los cuales su actividad neuronal alcanza niveles de intensidad máxima, y de ese modo contribuye a alertar el organismo lo necesario para sobrevivir. Por ello que el estrés crónico genera depresión reactiva, y que las reservas de NA en el LC obviamente tienden a disminuir, lo que conduce a mantener el estado de depresión reactiva (Guadarrama, Escobar & Zhan, 2006).

7.4.3 Dopamina

La dopamina es un neurotransmisor inhibitorio que participa en el mantenimiento del estado de alerta, se deriva del aminoácido tirosina y la síntesis es por la misma vía que para la noradrenalina. La serotonina y la noradrenalina tienen fuerte influencia en patrones de conducta.

Como se mencionó en el tema del estrés existe la hipótesis de las monoaminas en la depresión, en donde se postula que la causa de estos trastornos se debe a un déficit funcional de las monoaminas, principalmente de la noradrenalina y serotonina en sitios claves del cerebro (Silva, 2002).

Incontables factores existen en la actualidad que pueden producir un estado de depresión ya sea crónico o recurrente, además de los factores ya mencionados, debemos de tener en cuenta que existe una diferencia de género relevante, pues entre los hombres, la sensación de “muchísima depresión” afectó a 2.095 millones, mientras que la misma intensidad entre las mujeres afectó a un total de 4.95 millones. Esto se debe a que las mujeres presentan cambios hormonales. Por otro lado, la violencia de la que son víctimas las mujeres es un factor importante que desencadena la depresión, en este sentido, el 35 % de la diferencia por género en depresión podría explicarse por el abuso sexual ocurrido en la infancia a niñas o según su situación conyugal. La proporción más alta de mujeres deprimidas corresponde a las separadas, divorciadas y viudas (76.2 %); mientras que entre los hombres, el mayor porcentaje de deprimidos se ubica entre los solteros (44.04 %) (American Psychiatric Association, 2014).

7.5 FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

Debemos de preguntarnos si la depresión es un ¿trastorno biológico? o ¿respuesta al estrés psicosocial con incapacidad del individuo para afrontarla?, ambos conceptos son aceptables ya que existen dos formas básicas de depresión (exógena y endógena). La exógena (o reactiva) es una causa externa (pérdida de un familiar o un ser amado, pérdida monetaria o de posición social, enfermedad invalidante, etc.), mientras que la endógena no tiene causa externa, sino que es la manifestación de una alteración biológica (deficiencia de catecolaminas, una disminución en la densidad de los sitios de unión al transportador de

serotonina en el cerebro, etc.). La depresión exógena depende de la calidad y cantidad del estímulo ambiental estresor. Como se ha estado mencionando a lo largo del documento el estrés es un factor importante para que el estado depresivo reactivo se genere y éste no puede separarse de los cambios biológicos (fisiológicos y hormonales) que normalmente son concomitantes con el estrés, hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (Silva, 2002).

Las características que definen a los desórdenes depresivos son:

- Talante bajo
- Energía reducida
- Pérdida del interés o del disfrute

Síntomas como baja concentración mental, autoestima reducida, pensamientos de culpabilidad, pesimismo, ideas de auto daño o suicidio, disturbios del sueño y alteraciones del apetito, junto con factores físicos o biológicos están relacionados en la patogénesis de la depresión, la mitad tardía del siglo XX la tecnología y la metodología experimental han estado disponibles para estudiar estos procesos en los desórdenes del talante así como se muestra en la figura 22 (Silva, 2002).

La alteración biológica que sufre el cuerpo en un estado de depresión es provocada principalmente por una desregulación del sistema inmune, que se ve altamente relacionada con la respuesta al estrés, podemos tomar dos puntos de vista, uno de ellos es que la depresión sea por una causa exógena (problemas familiares, personales, etc) o se puede considerar a la depresión como un estado de estrés (Silva, 2002).

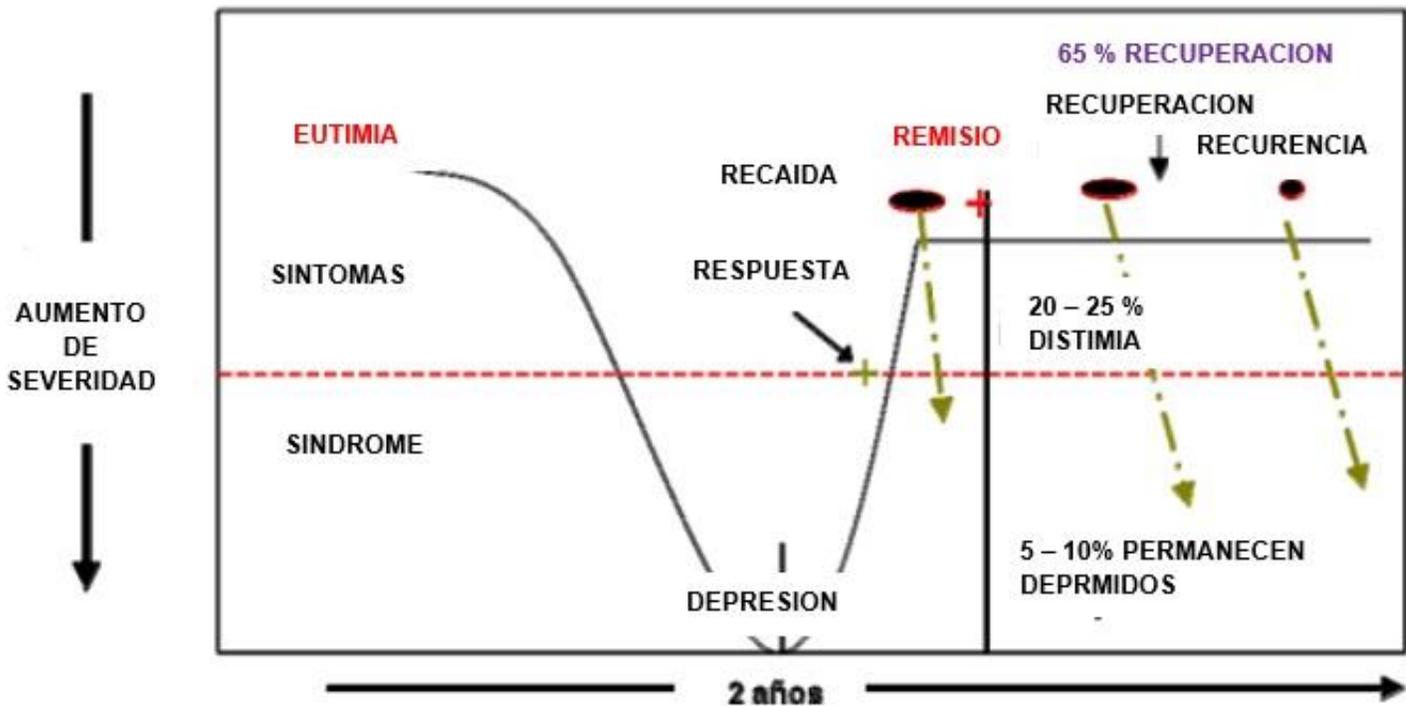


Figura 22. Fisiopatología de la depresión (SSA, 2015)

7.6 ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNE

La comunicación recíproca entre el sistema inmune y el sistema nervioso central. El estrés psicológico y los trastornos psiquiátricos severos afectan la respuesta inmune y el curso de las enfermedades mediadas por este sistema. Por ejemplo, los pacientes geriátricos y con trastorno depresivo mayor tienen una disminución del número de células CD 4. Se han encontrado niveles elevados de citocinas pro-inflamatorias, como es el caso de la IL-1 β y IL-6, las cuales activan el eje HHS, de un modo directo a través de su efecto sobre la CRF o indirectamente a través de volver resistente al receptor de glucocorticoides lo que puede llevar a una hiperactividad del HHS. Por otra parte, las citocinas pro-inflamatorias pueden alterar los sistemas de transmisión monoaminérgicas en varias regiones cerebrales,

reduciendo la disponibilidad de L- triptófano que a su vez lleva a una reducción de los niveles de serotonina, norepinefrina y dopamina en regiones cerebrales importantes para la regulación de las emociones en el sistema límbico (amígdala, hipocampo, núcleo accumbens), así como la regulación de la función psicomotoras y la recompensa). Las citoquinas tienen un profundo efecto estimulante sobre el eje HHS y la expresión de CRH, contribuyendo con ello a la regulación negativa del mismo (Silva, 2002).

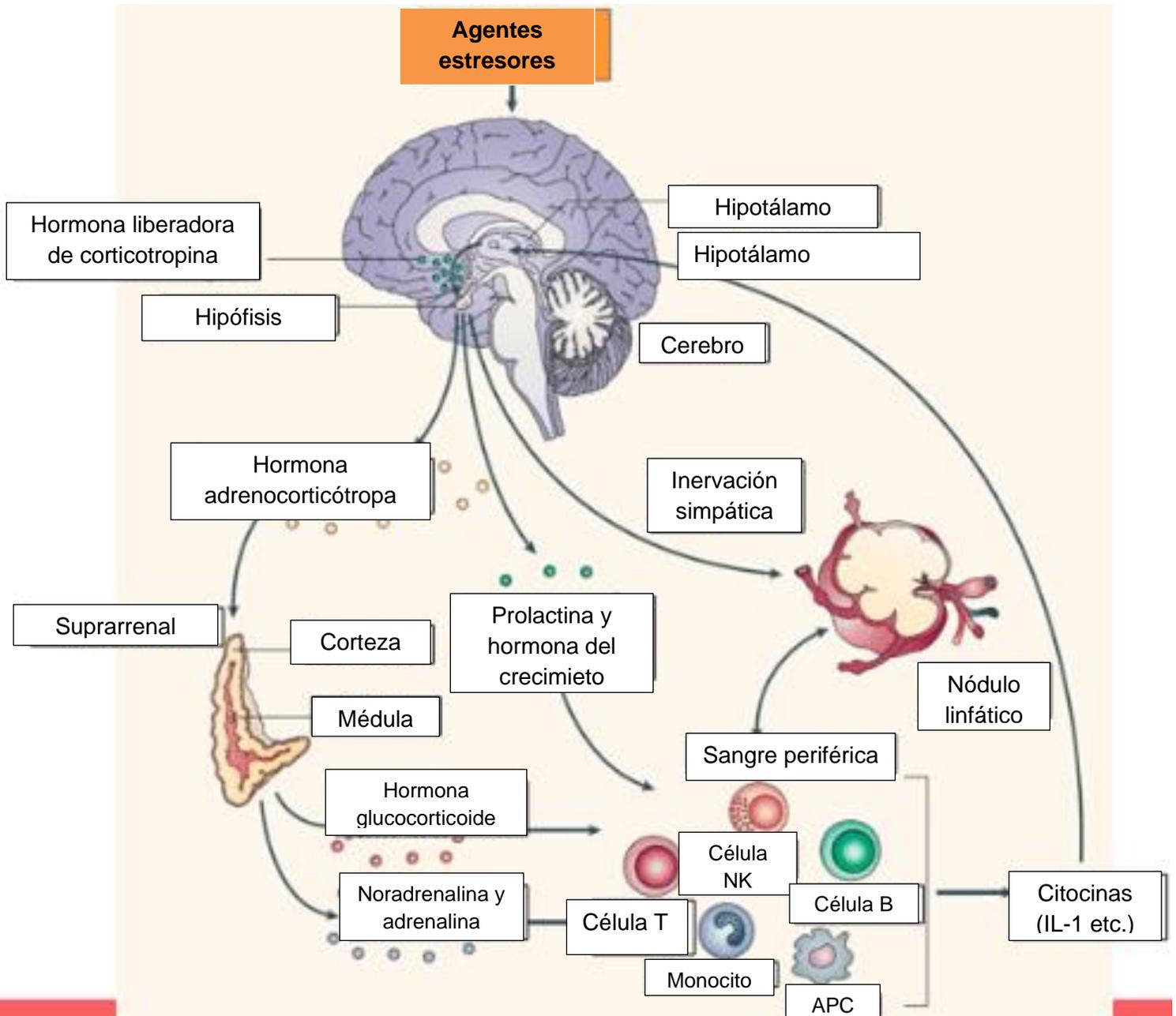


Figura 23. Modulación de la respuesta hormonal al estrés por parte del sistema nervioso central (Flores, 2014)

7.7 DIAGNÓSTICO DE DEPRESIÓN

En México el diagnóstico de la depresión se basa en los criterios de la OMS escritos en la Clasificación Estadística internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados a la Salud, en su versión vigente, siendo esta la décima edición, como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5. Criterios de diagnóstico de la CIE - 10 (OMS)

<p>A. Episodio depresivo leve</p> <p>El episodio depresivo debe durar al menos dos semanas. No es atribuible a abuso de sustancias psicoactivas o trastorno mental orgánico</p>
<p>B. Episodio depresivo moderado</p> <p>Presencia de al menos dos de los siguientes síntomas: El episodio depresivo debe durar al menos dos semanas. Humor depresivo de un carácter claramente anormal para el sujeto presente durante la mayor parte del día y casi todos los días, que se modifica muy poco por circunstancias ambientales y que persiste durante al menos dos semanas. Marcada pérdida de los intereses o de la capacidad de disfrutar de las actividades que anteriormente eran placenteras Falta de vitalidad o aumento de la fatigabilidad</p>
<p>C. Episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos</p> <p>Además, deben estar presentes uno o más de los síntomas de la siguiente lista para que la suma total sea al menos de 4 Pérdida de confianza y estimación de sí mismo y sentimientos de inferioridad Reproches hacia sí mismo desproporcionados y sentimientos de culpa excesivos e inadecuada Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio o cualquier conducta suicida Quejas o disminución de la capacidad de concentrarse y de pensar acompañadas de falta de decisiones y vacilaciones Cambios de actividad psicomotriz con agitación o inhibición Alteraciones del sueño de cualquier tipo Cambios del apetito (disminución o aumento) con la correspondiente modificación del peso.</p>
<p>D. Episodio depresivo grave con síntomas psicóticos</p> <p>Puede haber o no síndrome somático. Síndrome somático: comúnmente se considera que los síntomas somáticos tienen un significado clínico especial y en otras clasificaciones se les denomina melancólicos o endogenomorfos. Pérdida importante del interés o de la capacidad de disfrutar actividades que previamente eran placenteras Ausencia de reacciones emocionales ante acontecimientos que habitualmente provocan una respuesta. Despertarse por la mañana dos o más horas antes de la hora habitual Empeoramiento matutino del humor depresivo Presencia de enlentecimiento motor o agitación Pérdida marcada del apetito</p>

Pérdida de peso del al menos 5 % en el último mes Notable disminución del interés sexual

7.7.1 Trastorno depresivo mayor

Se caracteriza por un curso clínico caracterizado por uno o más episodios depresivos mayores, sin historia de episodios maníacos, mixtos, o hipomaníacos (American Psychiatric Association, 2014).

7.7.2 Trastorno distímico

Se caracteriza por al menos dos años en los que los que se presentan más días con estado de ánimo depresivo que sin él, acompañado de otros síntomas depresivos que no cumplen los criterios para un episodio depresivo (American Psychiatric Association, 2014).

7.7.3 Trastorno depresivo no especificado

Se incluye a los trastornos con características depresivas que no cumplen los criterios para un trastorno depresivo mayor (American Psychiatric Association, 2014).

7.8 ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO DE DEPRESIÓN

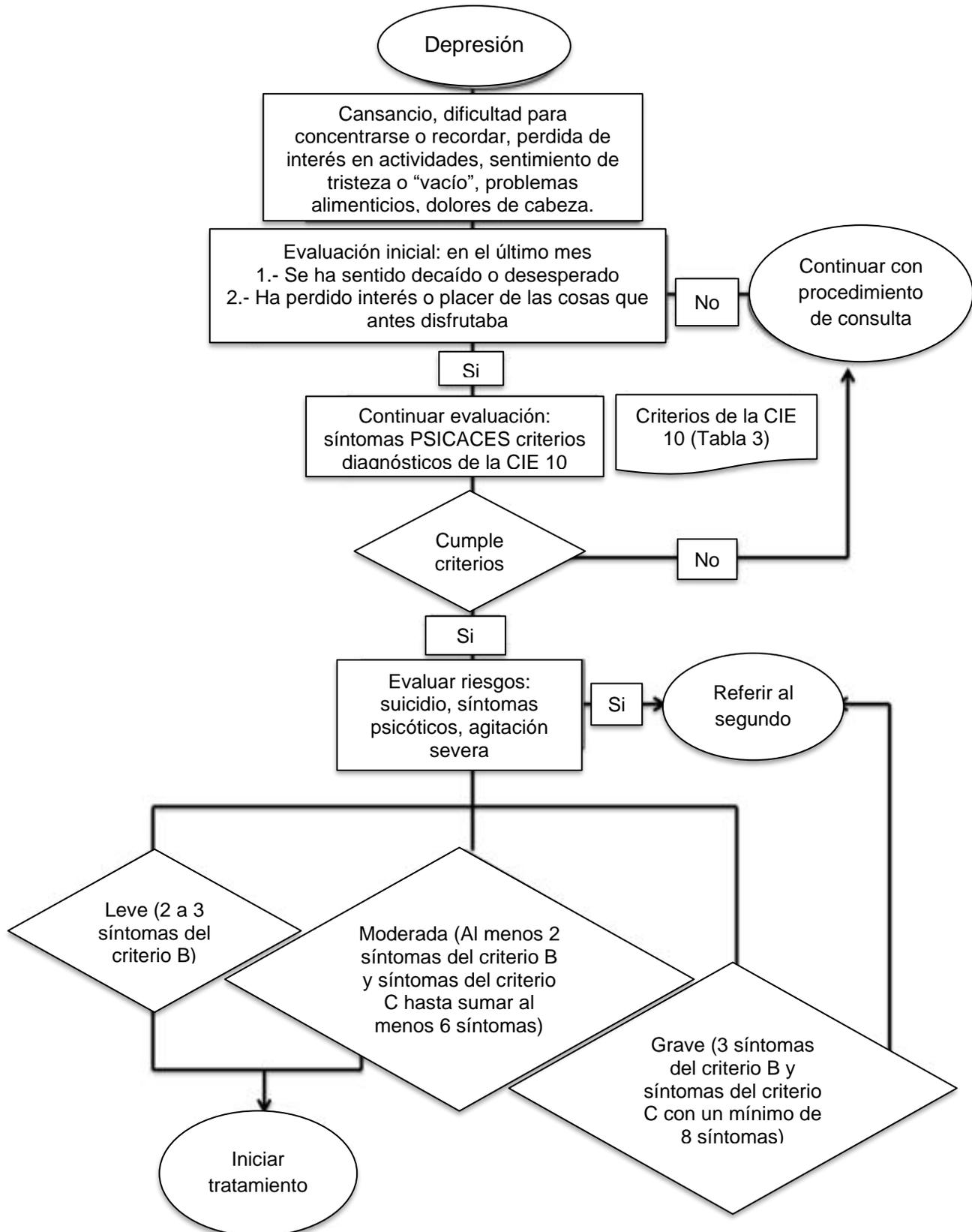


Figura 24. Algoritmo de depresión. Modificado de (ISSTE, 2016)

7.9 TRATAMIENTO

La depresión es tratable en el 65 % a 75 % de los casos, el manejo afectivo de un abordaje biopsicosocial en combinación con farmacoterapia y psicoterapia generalmente resulta en la mejoría de la calidad de vida y de la capacidad funcional, la mejoría de los síntomas debe de ser evidente a las 2 semanas después de haber iniciado la terapia antidepresiva.

El tratamiento en la fase inicial debe ser encaminado a inducir la remisión del episodio depresivo mayor y llevar al paciente a un completo nivel de funcionalidad basal, de ahí que la colaboración interdisciplinaria debe ser establecida en el escenario del primer nivel de atención, o como mínimo se les debe de proveer a los pacientes y sus familiares la información adecuada y referir a centros de atención social a la salud para distintos tipos de ayuda, también es necesario identificar otras condiciones patológicas (médicas, psiquiátricas o psicológicas) que requieren atención para desarrollar un plan de tratamiento integral (SSA, 2015).

7.9.1 Tratamiento no farmacológico

La psicoterapia tiene el propósito de suprimir o disminuir síntomas, trastornos, limitaciones y sufrimientos mentales o físicos. Se basa en establecer un vínculo con el paciente, empleando diversas técnicas para lograrlo, entre las cuales destacan:

- Terapia cognitivo conductual ha mostrado ser un tratamiento efectivo
- Terapia interpersonal, que consiste un enfoque en las relaciones interpersonales y la solución de estas
- Terapia por solución de problemas consiste en el manejo de eventos potencialmente depresivos (duelo, divorcio, condición médica seria etc.)
- Reminiscencia: técnica que involucra los recuerdos de días o eventos especiales de la vida

Sin embargo, solo el 5 % de los pacientes deprimidos reciben tratamiento psicoterapéutico, para que los pacientes con trastorno depresivo mayor, superen esta afección deben de recibir de 16 a 20 sesiones en un periodo de 6-9 meses (SSA, 2015).

7.9.2 Tratamiento farmacológico

El tratamiento antidepresivo es recomendado como tratamiento inicial en pacientes con depresión mayor, algunos de los factores que favorecen una respuesta positiva al tratamiento farmacológico antidepresivo son:

- Primer episodio depresivo
- Actividad física
- Realizar actividades desestresantes
- Recibir apoyo psicoterapéutico

La seguridad y perfiles de efectos colaterales de los Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), así como los inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina (ISRN), duales y anfebutamona, los hacen los fármacos de primera elección en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (SSA, 2015).

8. ANÁLISIS

En la actualidad cuando se habla de hipotiroidismo se tiene a la depresión como uno de los síntomas más frecuentes dentro de esta enfermedad, sin embargo, se han encontrado pacientes que cursan con cuadros depresivos y a su vez tienen hipotiroidismo.

¿Entonces, cuando se debe de considerar a la depresión como un síntoma y cuando como el agente causal de la enfermedad?

Algunas de las proposiciones acerca de la relación que existe entre el hipotiroidismo y la depresión como síntoma de esta enfermedad sugieren que las hormonas tiroideas pueden modificar los niveles de auto receptores 5HT_{1A} para serotonina presentes a nivel del núcleo de raphe e inhiben la frecuencia de síntesis de dicha hormona en estas neuronas inhibiendo la liberación de serotonina (5HT). Se ha demostrado una correlación positiva entre niveles de serotonina y T₃. De manera que en casos de hipotiroidismo la serotonina a nivel cerebral disminuye como consecuencia de la baja co-estimulación generada por T₃ (UNAM, 2009).

Por otro lado se han reportado cuadros eutiroideos o hipotiroideos en pacientes cuyos antecedentes reportan cuadros de estrés agudo, tanto como depresivos, los cuales son sub diagnosticados y en muchas ocasiones se considera que no representan un factor de riesgo para el desarrollo de este tipo de trastorno tiroideos, sin embargo la estrecha relación que guardan las implicaciones fisiológicas de la depresión así como la fisiopatología del hipotiroidismo, son de gran importancia en el diagnóstico de ambas patologías.

Recordando que la respuesta al estrés es la respuesta fisiológica de la relación del individuo con su medio ambiente, la cual ayuda a su adaptación y es mediada por glucocorticoides, los cuales se encargan de activar toda la maquinaria metabólica, para poner en un estado de alerta al organismo, generalmente este proceso va acompañado de una a hiperactividad del eje HHS.

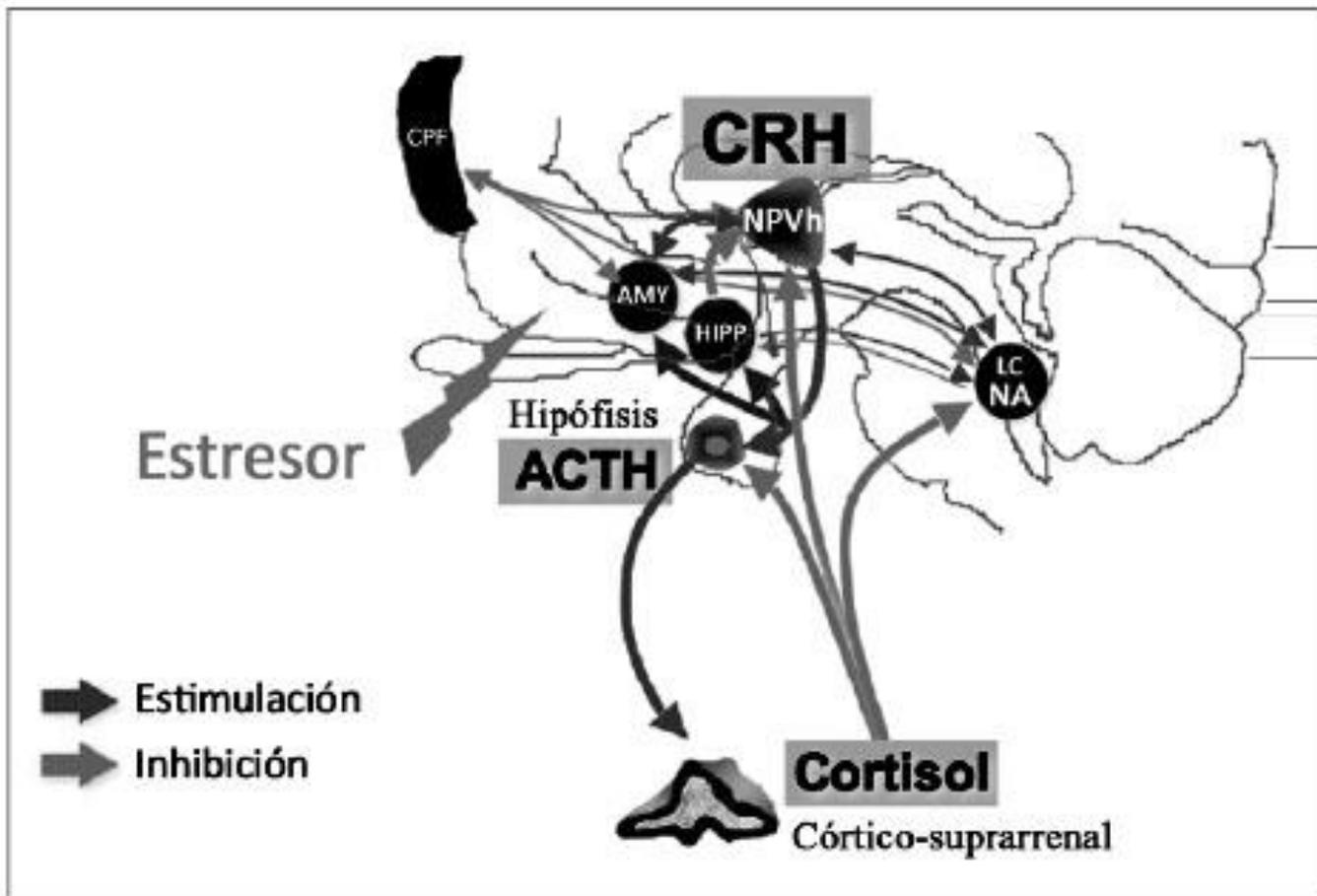


Figura 25. Estrés e hipotiroidismo. El núcleo paraventricular del hipotálamo (NPVh) es el integrador final de la respuesta al estrés. Las neuronas de este núcleo producen la hormona liberadora de corticotropina (CRH) que estimula la producción hipofisiaria de adrenocorticotropina (ACTH). La ACTH estimula la producción de cortisol por las suprarrenales. En contraposición, el cortisol inhibe su propia síntesis inhibiendo la síntesis y la liberación de ACTH y de CRH. En este sentido el cortisol es una hormona "antiestrés" que apaga los procesos biológicos provocados por el estrés cuando el individuo ha encontrado una buena respuesta adaptativa. CPF: corteza prefrontal. AMY: amígdala. HIPP: hipocampo. LC: locus coeruleus. NA: noradrenalina (Duval, González & Raba, 2010)

Este fenómeno adaptativo es crucial para la supervivencia, sin embargo, puede llegar a ser crónico, cuando se prolonga por semanas, meses e incluso años, lo que puede provocar efectos dañinos sobre diversos aparatos y sistemas del organismo (aparato cardiovascular, gastrointestinal, sistema inmune, SNC).

La fisiopatología de la gran mayoría de los efectos dañinos del estrés se explica en gran parte por la producción continua de cortisol, lo que genera una desregulación del eje HHS, a partir del daño creciente provocado por el incremento sostenido de los niveles de cortisol,

ocasiona una desregulación de los receptores de glucocorticoides en primer lugar, seguido de los receptores de mineralocorticoides, lo que desencadena una progresiva hiposensibilización de los mismos. Disminuyendo el efecto biológico de los glucocorticoides y mineralocorticoides sobre sus células dianas, impidiendo que se genere la inhibición del eje, lo que se traduce en una hiperreactividad del mismo, generando una secreción elevada y permanente de CRF y ACTH.

Ocasionando así perturbaciones del eje corticotropo que sin ninguna duda es la anomalía neuroendocrina más frecuentemente descrita en psiquiatría y más particularmente en el curso de los episodios depresivos severos donde se ha puesto en evidencia, por la gran mayoría de los estudios, una hipersecreción de cortisol (Duval, González & Rabia, 2010).

De tal manera que la reactividad al estrés se eleva, lo cual conlleva a que el organismo presente niveles elevados de cortisol (hipercortisolemia), comenzando a afectar varios sistemas de mediación química, como el serotoninérgico, noradrenérgico, dopaminérgico e inclusive el eje neuroendocrino hipotálamo-hipófisis-tiroideo (HHT).

Teniendo casos de hipercortisolemia en donde se manifiesta la inhibición de la síntesis de serotonina (5HT) en el núcleo de raphe y provocando un efecto similar sobre la síntesis de dopamina (DA) en el núcleo accumbens (Martino, 2014).

Lo que apoya la relación que guarda el estrés crónico o agudo, con la teoría de las monoaminas, en donde se plantea que una disminución en los niveles séricos de serotonina, dopamina y noradrenalina, son los responsables de causar en el individuo episodios depresivos, que pueden desencadenar en trastornos depresivos.

Por su parte las neuronas del NPVH constituyen la última etapa del circuito neural involucrado en la homeostasis energética, y son las encargadas de la activación de la respuesta endocrina. En este núcleo se sintetizan, en neuronas distintas, los péptidos CRH y TRH que controlan las concentraciones circulantes de glucocorticoides y de hormonas tiroideas (Bravo & Gortari, 2007).

Para entender cómo es que el incremento de glucocorticoides durante los episodios de estrés prolongados, pueden conducir al desarrollo de trastornos hipotiroideos, es necesario

recordar la biosíntesis de los glucocorticoides en la cual interviene la hormona adrenocorticotrofina que es la encargada de regular y mantener la secreción del cortisol, activando la enzima adenil-ciclase la cual es dependiente de AMPc, localizada en las células epiteliales de la zona fasciculada y reticular principalmente de la hipófisis. El AMPc de manera normal aumenta por la acción de la adenil-ciclase, incrementa la esteroidogénesis (Rodríguez & Salvador, 2009).

De tal manera que el AMPc formado estimula el primer paso en el proceso biosintético, que es la división oxidativa de la cadena lateral del colesterol, activando la enzima desmolasa, y la formación de pregnenolona necesarias en la formación de corticoides (Rodríguez & Salvador, 2009).

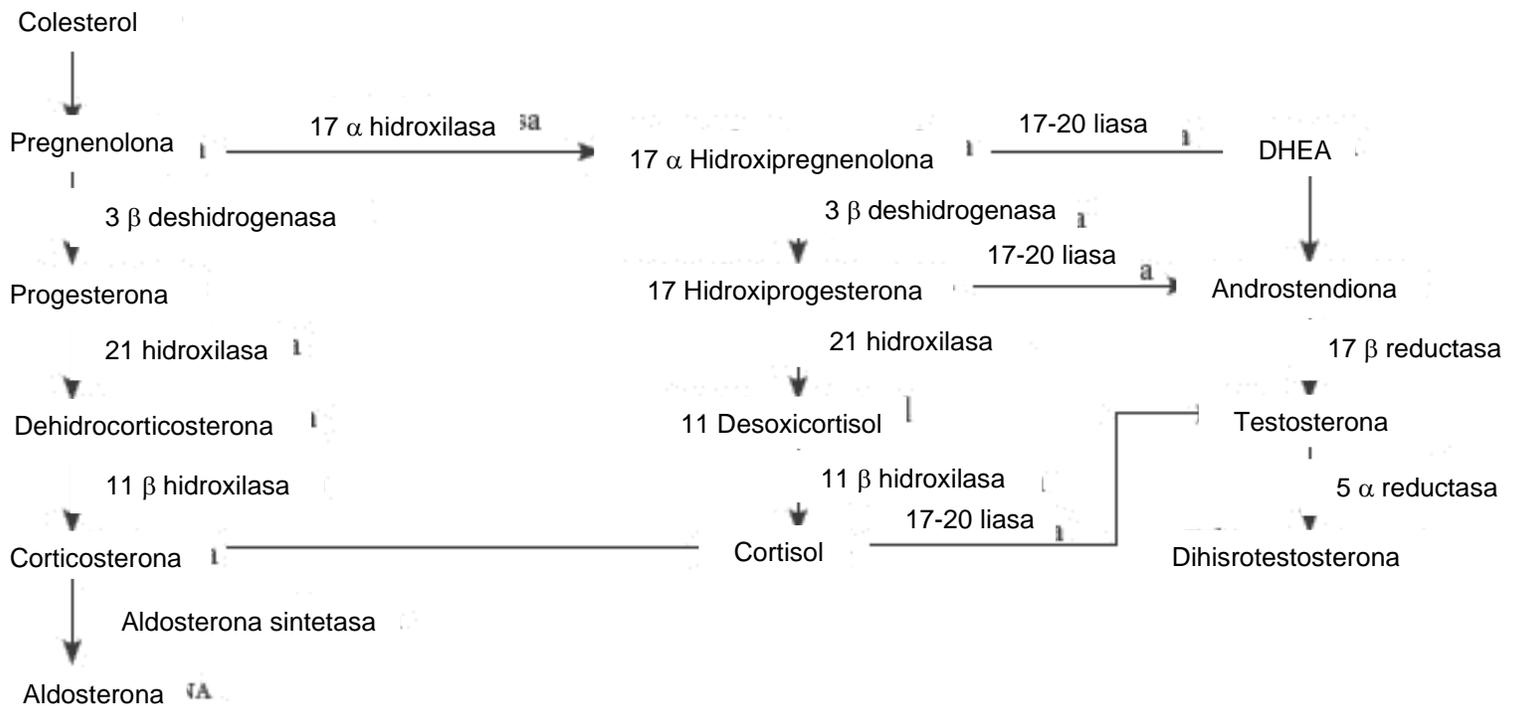


Figura 26. Origen metabólico de las hormonas suprarrenales (Gómez, Gutiérrez & Valenzuela, 2007)

La respuesta aguda a la acción de la ACTH implica la unión al receptor tipo dos de melanocortina que conlleva a la activación de proteínas Gs y a su vez a la producción de AMPc. Esta vía induce la fosforilación del colesterol y su acceso a la mitocondria. De igual manera la respuesta crónica favorece la fosforilación de factores de transcripción de enzimas esteroideogénicas o tiroideas como la secuencia consenso CRE (sitio modulador de los elementos de respuesta a AMPc). En ambas respuestas, se requiere de eventos de fosforilación y acoplamiento de la desfosforilación catalizados por fosfatasa dependientes de AMPc (Gómez, Larrea, & Martínez, 2012).

Gen TRH

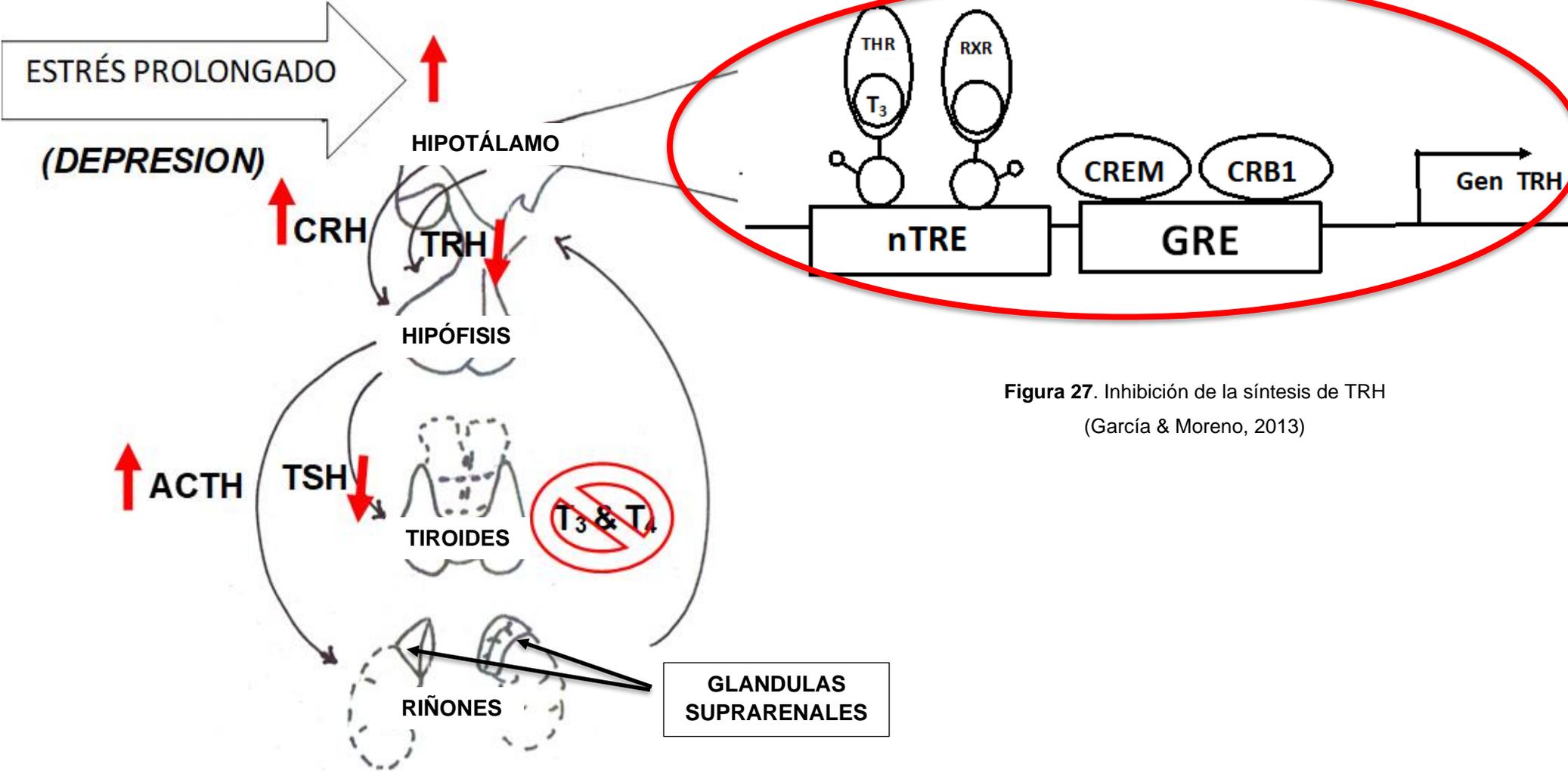


Figura 27. Inhibición de la síntesis de TRH
(García & Moreno, 2013)

En relación a la acción de los corticoides se ha identificado el sitio de unión CRE-2 en los genes promotores de TRH, dicho sitio es el responsable de la unión del factor de transcripción, que se modula a través de los productos fosforilados del AMPc obteniendo así TRH, por otra parte se ha observado una homología del sitio de unión CRE con el sitio de unión de los glucocorticoides que tiene las características de un sitio de glucocorticoides compuesto (GREc). El GREc es similar al caracterizado para el promotor de TRH y presenta, en la cadena complementaria de ADN, dos secuencias consenso al elemento AP-1 (proteína activadora-1) que responde también a la activación neuronal como se representa en la figura 27 (Bravo y Gortari, 2007).

Por lo tanto, el incremento de AMPc, como respuesta a la acción de la ACTH, ocasiona un aumento en la fosforilación de CRE (pCRE), que se une al sitio CRE-2 del promotor de TRH, de igual manera se identificó un sitio compuesto (GRE) que está flanqueado por dos sitios de reconocimiento AP-1, formando así un sitio (GREc). Estos sugieren que estimula la actividad AP-1 permitiendo la formación de un GR estable.

En respuesta a la hipercortisolemia, el GR se une al GREc. La co-estimulación con glucocorticoides y AMPc interfiere con la unión de pCRE y de GR al GREc (UNAM, 2009) interfiriendo el uno con el otro en la unión a las secuencias de GREc del promotor (Bravo & Gortari, 2007).

De tal manera que se inhiben los factores de transcripción del gen promotor de TRH, como consecuencia del incremento tanto de AMPc y de glucocorticoides, dada la hipercortisolemia, lo que ocasiona una inhibición de los sitios de activación en el promotor de TRH, generando así hipotiroidismo como consecuencia del estado emocional del individuo.

De lo anterior podemos establecer que la diferencia entre la depresión como síntoma vs factor etiológico, radica en la concentración sérica de corticosteroides, ya que como se ha mostrado cuando la depresión es consecuencia de una alteración en las hormonas tiroideas, es considerada como síntoma de la enfermedad ya que estas co-estimulan la síntesis de serotonina, monoamina importante dentro de la modulación del estado de ánimo. Por otro lado, cuando hay una alteración en los niveles de corticosteroides como consecuencia de un ambiente psicosocial que estrese de sobre manera al individuo, ya se

endógeno o exógeno, esta situación podría llegar a ocasionar una disfunción en los ejes HHS y HHT, ocasionando alteraciones en el estado de ánimo, así como alteraciones en la síntesis de hormonas tiroideas.

Lo que resulta de gran importancia en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, ya que en el supuesto de que un paciente presentara hipotiroidismo como consecuencia de la depresión un tratamiento con levotiroxina, podría ocasionar una sobre estimulación de los receptores de T3, lo que se traduciría en un daño permanente en la tiroides.

Por ello es que la anamnesis resulta de gran importancia en el diagnóstico de una enfermedad, ya que esta nos permite evaluar las condiciones generales del estilo de vida del paciente y correlacionarla con la información obtenida de las pruebas clínicas, para así poder brindar tratamientos oportunos y adecuados a los pacientes.

9. DISCUSIÓN

A partir de la revisión bibliográfica realizada se puede observar una conexión fisiopatológica entre la percepción de las situaciones (la asimilación de las mismas) y la alteración de algunas rutas metabólicas. De tal manera que podemos relacionar algunas alteraciones fisiológicas como consecuencia de alteraciones emocionales de las personas, tal es el caso del hipotiroidismo, el cual fue el tema de estudio de esta tesis.

Dado que el hipotálamo está involucrado en los procesos de aprendizaje y asimilación de las emociones, su estudio es importante para poder comprender la interrelación que existe entre las emociones y las enfermedades, también está involucrado en la producción de hormonas tiroideas por la segregación de la hormona liberadora de tiotropina.

Por otra parte el estrés es otro punto de enfoque de este trabajo ya que se encuentra presente en la vida diaria de las personas, de manera normal el estrés nos permite actuar en situaciones de peligro para poder superar estas, que dependerá de las experiencias desarrolladas, de manera patológica un estado de estrés prolongado puede llegar a desencadenar la alteración fisiológica del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, ya que este eje está involucrado en la producción de cortisol siendo la hormona mediadora del estrés.

Partiendo del objetivo general de esta tesis en el cual se plantea la relación que existe entre el hipotiroidismo y la depresión, gracias a la revisión bibliográfica que se realizó encontramos que el gen promotor de la TRH, encargado de la estimulación de la TSH y este a su vez se encarga de la producción de hormonas tiroideas, se ve afectado cuando se incrementan los niveles de cortisol ocasionando una inhibición competitiva por el sitio de acción del gen promotor. Ocasionando así la disminución de hormonas tiroideas y con ello el desarrollo y aparición de los signos y síntomas más característicos de estas enfermedades.

De igual manera se revisaron los algoritmos de diagnóstico para el hipotiroidismo y en ninguno de ellos se establece la evaluación del estado de ánimo de los pacientes, siendo este crucial en el diagnóstico de esta enfermedad, por ello que algunos pacientes presenten

problemas de hipotiroidismo de manera transitoria, sin embargo, son tratados con fármacos que llegan a ser más dañinos para la tiroides.

Por ello uno de los objetivos particulares que abarca esta tesis es evaluar la importancia del diagnóstico emocional de los pacientes durante el transcurso de una enfermedad ya que como se revisó a lo largo de esta tesis, estos tienen una gran relevancia para el estado de salud de las personas.

De esta manera lo que nos deja esta revisión bibliográfica acerca de los trastornos depresivos e hipotiroideos es la importancia de la inclusión de la evaluación emocional de las personas dentro del transcurso de una enfermedad ya que estos más allá de una importancia psicológica también tienen una importancia fisiológica en el estado del paciente.

10. CONCLUSIONES

Como se ha observado en esta revisión bibliográfica, se ha estudiado la interacción que tienen las emociones sobre el cuerpo humano y en ocasiones no se les da la suficiente importancia a pesar de que se han encontrado casos en donde personas que sufren de depresión tienen alteraciones fisiológicas, siendo la depresión una de las emociones más relacionadas con problemas tiroideos (hipotiroidismo). Las investigaciones realizadas hasta el momento comprueban que hay una correlación amplia entre los estados de ánimo del individuo, específicamente depresión y alteraciones neuroendocrinas, planteado diferentes hipótesis como la teoría de las monoaminas, que hasta el momento es la más aceptada, al verse afectados los neurotransmisores, los glucocorticoides y segundos mensajeros como AMPc siendo así mediadores de la patología del hipotiroidismo.

En un inicio el diagnóstico de problemas tiroideos se da únicamente por la medición de hormonas tiroideas T3 y T4L, sin tomar algún otro factor, como el estrés que a largo plazo puede llevar a una depresión, a lo largo de dicho tema se pudo observar una gran relación de este junto con todo el organismo, afectando diversas rutas metabólicas de tal manera que la anamnesis se convertiría en un punto importante para el correcto diagnóstico, tal y como se muestran la figura 15 y 24 de documento, al no tomar en consideración estos factores se administra el respectivo tratamiento, sin embargo los síntomas solo empeoran al tomar los fármacos, al no tener en consideración las situaciones por la que el paciente está pasando es difícil que este mejore, por ello que la relación, entre el equipo de salud y el paciente puede ser el factor clave para la cura o mejoría de este último, pues en un gran porcentaje los pacientes deprimidos presentan hipotiroidismo y por lo que se sugiere que más allá de un tratamiento farmacológico es una terapia de relajación, que sean escuchados, atendidos, comprendidos, tomados en cuenta y para lograr esto los equipos de salud deben de despojarse de ideologías, tabúes y otras limitaciones que les impiden un eficaz desempeño de su labor.

iv. REFERENCIAS

- American Psychological Association. (2014). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Ed.5ª
- American Psychological Association. (2018). Los distintos tipos de estrés, recuperado de la pag: <https://www.apa.org/centrodeapoyo/tipos>, el día 8 - 05 - 2019.
- American Thyroid Association. (2017). Hipotiroidismo. recuperado de la pag <https://cutt.ly/4wYjQo8> el día 23 - 06 - 19.
- Ares, S., Quero, J. & Morreale, G. (2009) Enfermedades frecuentes del tiroides en la infancia. Rev. Pediatr Aten Primaria. XI (16): 173-204 <https://bit.ly/2PQuZP1>
- Bollerslev, J., Klibanski, A., M.D., Tritos, N., (2013). Traumatismo Cerebral. Hormone Health. Recuperado de <https://cutt.ly/vwYjYF0>.
- Brandan, N. Llanos, I. Horak, F. Tannuri, H. Rodríguez, A. (2014). Hormonas tiroideas. Universidad Nacional del Nordeste. Facultad de Medicina. Cátedra de Bioquímica.
- Brandan, Llanos, Miño, Gerometta y Sandrigo. (2002). Hormonas tiroideas. Universidad Nacional del Nordeste. Facultad de Medicina.
- Brandan, Llanos, Reyes y Rodríguez. (2011). Hormonas hipotalámicas hipofisarias. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina U.N.N.E. pág. 1 - 25.
- Brandan, Llanos, Ruiz y Rodríguez. (2010). Hormonas catecolaminas adrenales. Universidad Nacional de Nordeste. Cátedra de Bioquímica. pag. 1 – 11
- Bravo, P., & Gortari, P., (2007). El estrés y sus efectos en el metabolismo y aprendizaje. Biotecnología. Vol. (14):65-76 <https://bit.ly/377sQFQ>
- Brandan, Llanos, Miño y Ruiz. (2007). Hormonas tiroideas. Universidad Nacional del Nordeste. Facultad de Medicina.
- Castro Sierra E., Chico Ponce de León F.,Gordillo Domínguez L.F., Portugal Rivera A., (2007) Neurotransmisores del sistema límbico , hipocampo, GABA y memoria primera parte. Salud Mental. Vol. 30 No. 4 7-15
- Catalan, M., Gilzans, A., Girbés, J., Zugasti, A., Moreno, B., Halperin, A.,Obiols, G., Pico,A., Del Pozo, C., Soto, A., Torres, E., Tortosa, F., Lucas, T., Páramo, C., Varela, C. y Billabona, C., (2008). Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de las hipofisitis. Revista Endocrinol Nutrición. Vol. 55 No. 1 pág. 44 - 53
- Cruz, D. (2015). Tiroiditis Recuperado de <https://es.slideshare.net/dianitacume/pp-tiroiditis-ap>, el día 28 - 06 - 2019.
- Daría Escobar, I. (2007). Disfunciones tiroideas y estrés. Acta Médica Colombiana. Colombia. Vol. 32. No. 2, pag. 37 - 38.
- De Camargo, B. (2004.). Estrés, síndrome general de adaptación o reacción general de alarma. Universidad de Panamá. Rev. Méd. Cien. Vol. 17. No. 2. pág. 78 - 86.
- De Gortari, González, Jaimes, Estrada, Mancera, García y Amaya. (2012). La hormona liberadora de tirotrópina (TRH) del núcleo paraventricular hipotalámico y sistema límbico como reguladora de la homeostasis energética y de la conducta alimentaria en animales con ayuno, restricción alimentaria y anorexia. México. Salud Mental. Vol. 35. No. 5.
- De Luca, Sánchez, Pérez y Leija. (2004). Medición integral del estrés crónico. Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica. Vol. 25. No. 1. pág. 60 - 66.
- De5cifr3mos. (2017).
- Duval, F., González, F. y Rabia, H. (2010). Neurobiología del estrés. Revista Chilena. Vol. 48. No. 4, pág. 307 - 318.
- Escobar, A. (2006). Tumores de la hipófisis. Revista Mexicana de Neurociencia. Vol. 7. No. 6. pág. 586 - 591.

- Fábrega, A. (2018). Giro cingulado (cerebro): anatomía y funciones, recuperado de la pag <https://psicologiymente.com/neurociencias/giro-cingulado>, el día 23 - 04 - 2019.
- Facultad de Medicina. (2008). Enfermedad de Graves - Basedow, recuperado de la pag <https://medicina.ufm.edu/eponimo/enfermedad-de-graves-basedow/>, el día 12 - 06 - 2019.
- Florencia, M. (2012). Biología del comportamiento - 090. Universidad de Buenos Aires. Facultad de Psicología. pag. 1 - 25.
- García, C., Becerra, I., Moreno, G., Arenas, H. (2015) Disfunción tiroidea pos-exposición a medio de contraste yodado. Revista colombiana de Endocrinología Diabetes & Metabolismo. Vol. 2 No. 1 pág. 5 - 9.
- García & García. (2016). Fisiología tiroidea. Med Int Méx. Vol. 32. No. 5, pág 569 - 575.
- Gómez., E., Larrea., F., y Martínez., F, (2012) Vías de señalización asociadas a la esteroidogénesis. Recuperado de <http://www.scielo.org.mx/pdf/tip/v15n1/v15n1a3.pdf> el 18 -08 - 2019
- Gómez, G. Ruiz, R. Sánchez, V. Segovia, A. Mendoza, C. Arellano, S. (2010). Hipotiroidismo. Medicina interna de México. Vol. 26. No. 5. pág. 462 - 471.
- González & García. (2011). Fisiología de las glándulas suprarrenales. Vol. 8. No. 21. pág. 1097 - 1101.
- González, Gutiérrez y Peñuelas. (2015). Cavum septum pellucidum gigante deterioro cognitivo en la esquizofrenia: análisis de un caso clínico. Rev. Asoc. Esp. de Neuropsiq. Madrid. Vol. 35. No. 128
- Gonzáles, Piquer. (2007.). Correlación anatomoclínica de las neoplasias frontomesiales: cíngulo anterior, área septal y rodilla del cuerpo calloso. Controversias y evidencias en Neurooncología. Hospital Universitario de la Ribera. pág. 33 - 43.
- Guadarrama, Escobar y Zhan. (2006). Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión. México. UNAM. 49-2:66-72
- Gómez, M., Gustavo, A., Ruiz, R., Sánchez, V., Segovia, A., Mendoza, F., Arellano S., (2010). Artículo de revisión. Hipotiroidismo. Revista Mexicana de Medicina Interna Vol. 26 No. 5 pág 462 -471
- Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. (2016). Guía para el estrés causas, consecuencias y prevención. México. pág. 1 - 20.
- Liberman, Risco, Massardo, Araya, Fiedler, Jaimovich y Galleguillos. (2007). Tiroides y depresión. Enfoque terapéutico actual y bases moleculares. Chile. Vol. 18, pág. 220 - 226.
- Ledo Varela M.T., Giménez Amaya J.M., Llamas A., (2017). El complejo amigdalino humano y sus implicaciones en los trastornos psiquiátricos. Vol 30 No. 1
- López, Valdovinos, Méndez y Mendoza. (2009). El Sistema Límbico y las Emociones: Empatía en Humanos y Primates. Psicología Iberoamericana. Vol. 17. No. 2. pág 60 - 69.
- Lozano, J. (2006). Hipotiroidismo Manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. Ámbito Farmacéutico. Farmacoterapia Vol. 25 No. 1 pag 61 - 66
- Martino, P. (2014). Las estrechas relaciones entre el estrés y la depresión. Cuadernos de la neuropsicología. Vol. (8) No. 1:60-71
- Martín, P. (2018) Biología, clínica y abordaje terapéutico de adenomas hipofisarios (tesis de pregrado). Universidad de La Laguna
- Mayo Clinic. (2017). Enfermedad de Graves, recuperado de la pag <https://cutt.ly/LwYjL5j> , el día 12 - 06 - 2019.

- Montoya & González. (2012). Repercusiones del eje hipotálamo - hipófisis - suprarrenal en el metabolismo de la glucosa. Medigraphic. Acta Médica Grupo Ángeles. Vol. 10. No. 4. pág. 196 - 199.
- Moreno, M. (2015) Hipotiroidismo y medicamento. Reacciones adversas a Medicamentos. España. Vol. 22 No. 1 pág 1-3
- Moscoso, M. (2009). De la mente a la célula: impacto del estrés en psiconeuroinmunoendocrinología. University of South Florida/Health. Lima. pág. 143 - 152
- Naranjo, M. (2009). Una revisión teórica sobre el estrés y algunos aspectos relevantes de éste en el ámbito educativo. Universidad de Costa Rica. Revista educación. Vol. 33. No. 2. pág. 171 - 190.
- Niveiro, N., Aranda, F., Peiro G. (2003). Patología de los adenomas hipofisarios. Revista Española de Patología. España. Vol. 36 No. 4
- Nogareda, S. (2005). NTP 355. Fisiología del estrés. Ministerio de Trabajo y asuntos sociales. España.
- Organización Panamericana de la Salud. (2008). Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. Vol. (2): 295-361
- Ortiz & De la Espriella. (2004). Hormonas tiroideas y trastornos afectivos. Revista Colombiana de Psiquiatría. Vol. 33. No. 1, pag. 98 - 107
- Pérez, Mateo, Muñoz, Ruiz y Ortega. (2008). Manejo de la patología tiroidea en Atención Primaria I. Cribado de patología tiroidea. Hipotiroidismo. España. Vol. 34. No. 9, pág. 450 - 454
- Piera Fernández. (2003). Hipo e hipertiroidismo Clínica y tratamiento farmacológico. Vol. 17. No. 3, pág. 37 – 41
- Pinheiro,P. (2019). Anticuerpos y tiroides: anti – TPO, TRAB y anti-tiroglobulina. Recuperado de <https://cutt.ly/yw4QcfZ>, el día 13 – 07 – 2019.
- Radanovic, Filakovic, Barkic, Mandic, Karner, Smoje. (2003). Depresión en pacientes con alteraciones del tiroides. Europa. Vol. 17. No. 3, pág. 123 - 134.
- Ramos, L., Pons, V., Juncal, L., Nuñez, M., (2014) Síndrome de Sheehan tras hemorragia obstetrica. Revista Española de Anestesiología y Reanimación Vol. 61 No. 10 pág 575-578
- Regueiro, A. (2018). Conceptos básicos ¿Qué es el estrés y cómo nos afecta?. Universidad de Málaga. pas. 1 - 98.
- Rodríguez, A. y Salvador, V., (2009) Efectos del AMPc y glucocorticoides en la síntesis de hormonas esteroideas por cisticercos de "*Teania creassiceps WFU*". Recuperado de <https://cutt.ly/QwYkr8N>, el día 26- 08- 2019
- Romano & Pedernera. (2018). Glándulas suprarrenales. Capítulo 76. McGrawHill, recuperado de la pag: <https://cutt.ly/8wYkpEp>, el día 30 - 04 - 2019.
- Saavedra, Diaz, Zuñiga, Navia y Zamora. (2015). Correlación funcional del sistema límbico con la emoción, el aprendizaje y la memoria. Vol. 7. No. 2. pág. 29 - 44
- Sánchez & Román. (2004). Amígdala, corteza prefrontal y especialización hemisférica en la experiencia y expresión emocional. Universidad de Murcia. España. Vol. 20. No. 2, pág. 223 - 240.
- Sartori, Anaya, Montenegro, Cayo y Barba. (2015). Variantes anatómicas del septum pellucidum. Revista Argentina de Radiología. pág. 1 - 6.
- Secretaria de Salud. (2013). Diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo primario y subclínico en el adulto. Evidencias y recomendaciones. Guía de práctica clínica GPC. México. pág. 9 - 45.
- Secretaria de Salud. (2016). Diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo primario y subclínico en el adulto. Guía de referencia rápida. México. pág. 3 - 4.

- Secretaria de Salud Pública (2015). Diagnostico y tratamiento del transtorno depresivo en el adulto. Mexico <https://bit.ly/2Sjh5YA>
- Snell, S. (2007). Neuroanatomia clinica. Colombia. Panamericana. Ed. 6.
- Sequeira y Fornaguera. (2009). Neurobiología de la depresión. Revista Mexicana de Neurociencia. Vol. 10. No. 6, pag. 462 - 478.
- Silva, H. (2002). Nuevas perspectivas en la biología de la depresión. Rev. Chile. Vol. 40. No. 1, pág. 9 - 20.
- Taira, C., Carranza, A., Bertera F. y Höcht. C. (2013). Catecolaminas síntesis metabolismo. Receptores adrenérgicos y dopaminérgicos. En libro de hipertensión dela sociedad Argentina.
- Tellez, J. (2000). Artículo de revisión. La noradrenalina su rol en la depresión. Revista Colombiana Dí Psiquiatría. Vol. 29. No. 1. pag. 59. 73.
- Torres, J. Urrutia, Moreno, Font y Cardona. (2006). Factores psicosociales de la depresión. Rev Cubana Med Millit 35(3).
- Torres, A. (2019). Psicología y mente. España. Recuperado de: <https://psicologiaymente.com/neurociencias/cuerpos-mamilares>
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2010). *Principios de anatomia y fisiologia*. (11a. ed., 4a. reimp.). Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Universidad Nacional Autónoma de México. (2009). Informe de Biotecnología Recuperado de <https://bit.ly/34N8SP3>

V. REFERENCIAS DE IMÁGENES

- Figura 1. Bright Focus Foundation. (2000). Anatomía cerebral y sistema límbico, recuperado de <https://n9.cl/1p68>, el día 24 - 04 - 2019.
- Figura 2. Muños, F., & Correa, D. (2013). Vías de la Emoción y la inivicion de la neocorteza cerebral. Rev. CES Movimiento y Salud. 1 (1): 52-60
- Figura 3. Tortora, G., & Derrickson, B. (2010). *Principios de anatomía y fisiología.* Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Figura 4. Escalona, T. (2019). Endocrinología: Curso básico 2019. Asociación Mexicana de Psiconeuroinmunoendocrinología AMPNIE.
- Figura 5. Aprendizaje Médico UNACH. (2018). Anatomía, Histología, y fisiología de la glándula tiroides, recuperado de <https://cutt.ly/1wYaain>, el día 24 - 04 - 2019.
- Figura 6. Tortora, G., & Derrickson, B. (2010). *Principios de anatomía y fisiología.* Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Figura 7. Salinas, G (2010). Mensaje Bioquímico,. XXXIV: 121- 133.
- Figura 8. Tortora, G., & Derrickson, B. (2010). *Principios de anatomía y fisiología.* Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Figura 9. Escalona, T. (2019). Endocrinología.
- Figura 10. De Camargo, B. (2004). Estrés, síndrome general de adaptación o reacción general de alarma. Universidad de Panamá. Revista Médico Científica. 17 (2) 78 - 86.
- Figura 11. De Camargo, B. (2004). Estrés, síndrome general de adaptación o reacción general de alarma. Universidad de Panamá. Revista Médico Científica. 17 (2) 78 - 86.
- Figura 12. Nogareda, S. (2005). NTP 355. Fisiología del estrés. Ministerio de Trabajo y asuntos sociales. España.
- Figura 13. Farmacológicas. (2010). Papel fisiologico de la serotonina, recuperada de <https://cutt.ly/zwYaW04> el día 24 - 04 -2019.
- Figura 14. Taira, Carranza, Bertera y Höcht. (2014). Catecolaminas síntesis metabolismo. Receptores adrenérgicos y dopaminérgicos. Capítulo 20. pág. 20 - 98
- Figura 15. American Psychological Association. (2014). Manual diagnostico y estadístico de los trastornos mentales. Ed.5ª
- Figura 16. Instituto Mexicano del Seguro Social. (2015). Diagnóstico y tratamiento del trastorno depresivo en el adulto. IMSS. México.
- Figura 17. Flores, J. (2014). Depresión y regresión en el síndrome de Down: apuntes para una teoría patogénica, recuperado de <https://cutt.ly/dwYfkXv>, el día 12 - 08 - 2019.
- Figura 18. Instituto Mexicano del Seguro Social. (2015). Diagnóstico y tratamiento del trastorno depresivo en el adulto. IMSS. México.
- Figura 19. Cruz, D. (2015). Tiroiditis Recuperado de <https://es.slideshare.net/dianitacume/pp-tiroiditis-ap>, el día 28 - 06 - 2019.
- Figura 20. Dreamstime,(2018).Tiroiditis, Recuperado de <https://bit.ly/2IXdZv4> el dia 07 - 09-2019
- Figura 21. Roganovich, J. (2014). Drogas que afectan la función tiroidea, recuperado de <https://cutt.ly/pwYaBDJ>, el día 24 - 04 - 2019.
- Figura 22. Torrico, C. (2017). Caso clínico, recuperado de <https://cutt.ly/XwYhWX8>, el día 6 - 09 - 2019.
- Figura 23. Pérez, Mateo, Muñoz, Ruiz y Ortega. (2008). Manejo de la patología tiroidea en Atención Primario I. Cribado de patología tiroidea. Hipotiroidismo. España. Vol. 34. No. 9, pág. 450 - 454

- Figura 24. Secretaria de Salud. (2016). Diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo primario y subclínico en el adulto. Guía de referencia rápida. México. pág. 3 - 4.
- Figura 25. Duval, Gonzáles y Rabia. (2010). Neurobiología del estrés. Revista Chilena. Vol. 48. No. 4, pag. 307 - 318.
- Figura 26. Gomez, S., Gutierrez, A., Valenzuela, E. (2007) Corticoides: 60 años después, una asignatura pendiente Rev.Cienc. Salud 5 (3): 58 - 69
- Figura 28. García y Moreno (2013) Hipotiroidismo congénito central: Nuevos fenotipos y nuevos genes. Rev. Esp. Endocrinología Pediátrica 4: 58