



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE
LA FUENTE MUÑIZ**

**FUNCIONAMIENTO TIROIDEO Y CURSO CLÍNICO DE
LOS PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR
ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PSIQUIATRÍA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:
PSIQUIATRÍA

PRESENTA:
CÉSAR AMAURY SÁNCHEZ AGUILAR

TUTOR TEÓRICO: DR. HIRAM ORTEGA ORTIZ

TUTORA METODOLÓGICA: DRA. CLAUDIA BECERRA PALARS



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

CIUDAD DE MÉXICO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Contenido

Marco teórico	3
Introducción al trastorno bipolar	3
Criterios de diagnóstico del DSM-5	5
Función tiroidea, impacto en el cerebro y trastornos psiquiátricos	8
Antecedentes de estudios que asocian la función tiroidea con el trastorno bipolar	11
Justificación	13
Pregunta de investigación	13
Hipótesis	14
Objetivos	15
Objetivo general	15
Objetivos específicos	15
Métodos	16
Diseño del estudio	16
Criterios de inclusión	16
Criterios de exclusión	16
Criterios de eliminación	16
Variables	16
Población	18
Cálculo de muestra	19
Instrumento	19
Procedimiento	20
Análisis estadístico	21
Implicaciones éticas	21
Cronograma	22
Resultados	23
Discusión	29
Conclusiones	39
Referencias	40
Bibliografía	46

Introducción al trastorno bipolar

El concepto de trastorno bipolar surgió del constructo de “locura maniaca-depresiva” de Emil Kraepelin descrito a finales del siglo XIX¹.

En 1957 Leonhard acuñó el término “bipolar” para referirse a los pacientes que presentaban tanto episodios depresivos como de elevación, los polos opuestos del ánimo. En 1966 Angst y Perris demostraron por separado que la “depresión unipolar” y el trastorno bipolar se pueden diferenciar en lo referente a su presentación clínica, evolución, historia familiar y respuesta a tratamiento. Sus ideas dieron pie a los constructos que aparecen en los dos principales sistemas modernos de clasificación para el diagnóstico de los trastornos psiquiátricos, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM, por sus siglas en inglés) publicado por la Asociación Psiquiátrica Americana, y la Clasificación Internacional de las Enfermedades (ICD por sus siglas en inglés) publicada por la Organización Mundial de la Salud. En 1980 se adoptó el término de trastorno bipolar para remplazar el término antiguo de psicosis maniaca-depresiva ya que no todas las personas que presentan elevación del ánimo y depresión manifiestan psicosis².

Actualmente el trastorno bipolar se considera un trastorno cíclico del afecto caracterizado por periodos de marcada alteración del ánimo y el comportamiento, intercalados con periodos de recuperación completa o de funcionalidad notable.

La característica clave del trastorno bipolar es la presentación de episodios de manía o hipomanía, entendidos como periodos con ánimo grandioso y expansivo o irritable asociado a incremento de la energía y disminución de las necesidades del sueño que finalmente puede culminar con síntomas psicóticos o extenuación si no se trata. Actualmente los sistemas modernos de clasificación para el diagnóstico de los trastornos psiquiátricos mencionados previamente concuerdan en la necesidad de un episodio de manía para el diagnóstico de trastorno bipolar tipo I, aunque la ICD menciona que podría diagnosticarse con la presentación de un episodio mixto del ánimo. En el caso del trastorno bipolar tipo II, ambos sistemas concuerdan en que se diagnostica con la presencia de un episodio de hipomanía y un episodio depresivo.

Más que considerarse una entidad discreta, existe creciente reconocimiento de un espectro de trastornos bipolares que va desde una alteración evidente y grave del ánimo hasta variaciones discretas que se distinguen apenas con dificultad de las fluctuaciones habituales del afecto³.

Respecto a la clasificación, el DSM-5⁴ traza una diferencia entre el trastorno bipolar tipo I, en el cual la persona presenta episodios de manía completa (comúnmente intercalados con episodios depresivos mayores), y el trastorno bipolar tipo II, en el cual la persona presenta episodios depresivos y episodios de elevación del ánimo menos severos, denominados episodios de hipomanía; recientemente la ICD-11⁵ incorporó también esta distinción.

Ciclotimia es el término designado a episodios de hipomanía y episodios de depresión subclínica recurrentes. Los episodios depresivos no alcanzan la gravedad suficiente o la duración para implicar un diagnóstico de un episodio depresivo mayor, pero la alteración del ánimo es un problema constante que interfiere con la funcionalidad diaria de la persona de forma casi continua durante al menos 2 años.

Se han propuesto formas “atenuadas” del trastorno bipolar incluyendo la presencia de episodios depresivos recurrentes con un temperamento hipertímico y una historia familiar de trastorno bipolar⁶, o depresión recurrente con elevación del ánimo inducida por antidepresivos⁷; sin embargo, no son parte de las clasificaciones diagnósticas oficiales actuales, entre otras razones, por la dificultad para establecer la confiabilidad inter-evaluador de las formas atenuadas del espectro de trastornos bipolares, además de que su utilidad clínica y la necesidad y efectividad del tratamiento aún están por definirse.

En 2010, el trastorno bipolar se consideró una de las condiciones de salud discapacitantes más prevalentes, al ser ubicado en la posición 18 de todas las condiciones de salud en orden de años vividos con discapacidad en el mundo⁸. La prevalencia de trastorno bipolar a 12 meses en adultos mexicanos se calculó del 1.1%⁹.

Se considera que existe un retraso promedio de 8 a 9 años desde el primer episodio afectivo de un individuo hasta que se le otorga el diagnóstico de trastorno bipolar. Una de las razones es que el periodo entre los primeros síntomas y la definición del diagnóstico se caracteriza por un largo lapso en el cual la intensidad y duración de los síntomas subsindromáticos aumentan de forma gradual¹⁰.

Criterios de diagnóstico del DSM-5⁴

Para un diagnóstico de trastorno bipolar tipo I, es necesario que se cumplan los criterios siguientes para un episodio de manía (antes o después del episodio de manía pueden haber existido episodios de hipomanía o episodios depresivos mayores):

- Un período bien definido de estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía dirigida a un objetivo, que dura mínimo una semana y está presente la mayor parte del día, casi todos los días (o cualquier duración si se necesita hospitalización).
- Durante el período de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía o actividad, existen al menos tres de los síntomas siguientes (o cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) en un grado significativo y representan un cambio notorio del comportamiento habitual:
 - Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.
 - Disminución de la necesidad de sueño.
 - Se encuentra más hablador de lo habitual o ejerce presión para mantener la conversación.
 - Presenta fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.
 - Facilidad de distracción, según se informa o se observa.
 - Aumento de la actividad dirigida a un objetivo o agitación psicomotora.
 - Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias adversas.
- La alteración del estado del ánimo es suficientemente grave para causar un deterioro importante en el funcionamiento social o laboral, para necesitar hospitalización con el fin de evitar el daño a sí mismo o a otros, o por características psicóticas.
- El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o a otra afección médica (aunque un episodio de manía que aparece durante el tratamiento antidepresivo, pero persiste en un grado totalmente sindrómico más allá del efecto fisiológico de ese tratamiento es prueba suficiente de un diagnóstico de trastorno bipolar tipo I).

Para un diagnóstico de trastorno bipolar tipo II, es necesario que se cumplan los criterios siguientes para un episodio de hipomanía actual o pasado y los criterios siguientes para un episodio depresivo mayor actual o pasado y nunca se ha presentado un episodio de manía:

Episodio de hipomanía:

- Un período bien definido de estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía, que dura mínimo cuatro días consecutivos, presente la mayor parte del día, casi todos los días.
- Durante el período de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía y la actividad, han persistido al menos tres de los síntomas siguientes (o cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable); representan un cambio notorio del comportamiento habitual y han estado presentes en un grado significativo:
 - Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.
 - Disminución de la necesidad de sueño.
 - Se encuentra más hablador de lo habitual o ejerce presión para mantener la conversación.
 - Fuga de ideas o experiencia de que sus pensamientos van a gran velocidad.
 - Facilidad de distracción, según se informa o se observa.
 - Aumento de la actividad dirigida a un objetivo o agitación psicomotora.
 - Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias adversas.
- El episodio se asocia a un cambio inequívoco del funcionamiento que no es característico del individuo cuando no presenta síntomas.
- La alteración del estado de ánimo y el cambio en el funcionamiento son observables por parte de otras personas.
- El episodio no es suficientemente grave para causar una alteración importante del funcionamiento social o laboral o necesitar hospitalización. Si existen características psicóticas, el episodio es, por definición, de manía.
- El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (aunque un episodio de hipomanía que aparece durante el tratamiento antidepresivo, pero persiste en un grado totalmente sindrómico más allá del efecto fisiológico de ese tratamiento es prueba suficiente de un episodio de hipomanía).

Episodio depresivo mayor:

- Al menos cinco de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento anterior; al menos uno de los síntomas es estado de ánimo deprimido o pérdida de interés o de placer:
 - Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas; en niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.
 - Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días.
 - Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso o disminución o aumento del apetito casi todos los días; en los niños, considerar el fracaso para el aumento del peso esperado.
 - Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
 - Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o enlentecimiento).
 - Fatiga o pérdida de la energía casi todos los días.
 - Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).
 - Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o de tomar decisiones, casi todos los días.
 - Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.
- Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
- El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra condición médica.

Función tiroidea, impacto en el cerebro y trastornos psiquiátricos

La fisiopatología del trastorno bipolar es compleja y no se ha determinado del todo. La producción de literatura al respecto se ha enfocado al estudio de mecanismos de neurotransmisión, neuroanatómicos, neurofuncionales y en aspectos neuroendocrinos. En cuanto a estos últimos, el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales ha sido el más estudiado¹¹. El eje hipotálamo-hipófisis-tiroides ha generado un cuerpo de evidencia más discreto y menos concluyente.

Al describir los principales aspectos del mencionado eje se debe subrayar que las células foliculares de la glándula tiroidea secretan principalmente tiroxina (T4), el precursor de la forma biológicamente activa de las hormonas tiroideas, la triyodotironina (T3). La síntesis y secreción de las hormonas tiroideas son reguladas por un sistema de realimentación negativa o eje que involucra al hipotálamo, la hipófisis y la tiroides. La tasa de síntesis de hormonas tiroideas se ve aumentada por la hormona hipofisaria estimulante de tirotropina (TSH, por sus siglas en inglés), que a su vez es estimulada por la hormona hipotalámica liberadora de tirotropina (TRH, por sus siglas en inglés), fungiendo la T3 y la T4 como reguladores de realimentación negativa. En individuos sanos, cerca del 80% de la T3 plasmática se produce fuera de la glándula tiroidea y el 20% restante se secreta directamente por la tiroides¹².

La mayor parte de la T4 que alcanza el encéfalo lo hace mediante transportadores incluyendo la transtiretina (TTR, por sus siglas en inglés)¹³. A diferencia de lo que acontece en tejidos periféricos donde las concentraciones de T4 habitualmente exceden exponencialmente las de T3, en el encéfalo las concentraciones de estas hormonas se encuentran en rangos equimolares, y los niveles de T3 en el cerebro se mantienen bajo un estricto control en rangos estrechos incluso bajo condiciones adversas¹⁴. En el encéfalo, la mayor parte de la T3 se forma mediante conversión tisular local del precursor T4 mediante desyodación¹⁵.

La desyodación en el cerebro se asocia con la diferente expresión temporal y espacial de los tipos II y III (D2 y D3, respectivamente), de las isoenzimas de desyodinasas¹⁶. La D2 se expresa principalmente en las células gliales (tanicitos y astrocitos) de diversas regiones del sistema nervioso central y juega un papel fundamental en la mediación de la acción de las hormonas tiroideas tanto en el desarrollo del sistema nervioso como en la vida adulta¹⁷.

La T4 es convertida en T3, volviéndose accesible a neuronas sensibles a hormonas tiroideas, ya sea mediante una ruta propuesta pero no completamente definida que implica un mecanismo paracrino

de los astrocitos o mediante la liberación de T3 al líquido cefalorraquídeo a través de una vía nuevamente pendiente de determinar por completo. Durante el neurodesarrollo, la expresión de la D3 se ha identificado en el cerebelo, el diencéfalo, el mesencéfalo y el hipocampo. Dada su localización neuronal, aparentemente evita la excesiva disponibilidad de T3 en las neuronas al desyodarla. En la vida adulta parece localizarse en una mayor variedad de estructuras cerebrales y se ha demostrado una relación inversa entre la actividad de la D3 y la concentración local de T3¹⁸.

La mayoría de los efectos de las hormonas tiroideas son mediados por receptores nucleares de T3 que se expresan de forma específica de tejido a tejido y de célula a célula. La unión de T3 a un receptor puede suprimir o activar la expresión génica. Además, se ha identificado señalización mediante receptores transmembrana de hormonas tiroideas¹⁹.

Ya que tanto las desyodinasas como los receptores de T3 se localizan intracelularmente, la acción y el metabolismo de las hormonas tiroideas son eventos que requieren el paso a través de la membrana celular mediante transportadores transmembranales²⁰.

Se han caracterizado dos principales representantes de esta familia de transportadores en el sistema nervioso central de los seres humanos: el transportador de monocarboxilato (MCT8) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP1C1). Sin embargo, su expresión no se limita al sistema nervioso central²¹. El MCT8 en el cerebro se expresa de forma predominante en el plexo coroideo ventricular, así como en neuronas de la neocorteza y la alo corteza, en el hipotálamo y en las células foliculoestrelladas de la hipófisis. Es un transportador altamente específico para T3 a través de membranas citoplasmáticas²².

Las células de la microglía, macrófagos residentes del sistema nervioso central, se consideran las células inmunes preeminentes del cerebro. En sistemas nerviosos sanos, las células de la microglía ramificadas están ampliamente distribuidas para detectar cambios en el entorno mediante sus procesos móviles. Diversos estímulos patológicos desencadenan su activación, que implica un complejo remodelado mediante migración rápida al sitio de lesión y fagocitosis de células dañadas. La activación de la microglía contribuye a varias patologías como el Alzheimer y otros trastornos psiquiátricos como esquizofrenia, depresión y autismo. La T3 es importante para el desarrollo de la microglía y se considera que puede favorecer su maduración y limitar su degeneración²³.

En el sistema nervioso central en desarrollo la T3 ejerce numerosos efectos regulando la mielinización axonal y el crecimiento dendrítico y la diferenciación de astrocitos y oligodendrocitos²⁴.

La acción de las hormonas tiroideas sobre los astrocitos en diferentes etapas del desarrollo del cerebro contribuiría a la proliferación de progenitores neuronales, a la migración y diferenciación neuronal, al crecimiento axonal y al funcionamiento de las sinapsis. Quizás el principal rol de la terapia con tiroxina en la depresión se deba a la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides y a la función de la serotonina. Las células de la neuroglia, así como las neuronas contribuyen a la manifestación de síntomas psiquiátricos. Por ejemplo, se han reportado células de la microglía activas y astrocitos en fatiga inmunológicamente inducida, así como reacciones oxidativas de la microglía en esquizofrenia, y alteraciones en la función de astrocitos y oligodendrocitos en el trastorno bipolar. También se ha reportado disminución de la densidad glial asociada a hipotrofia de la glía en el trastorno bipolar y en la depresión mayor. Hablando del metabolismo y equilibrio de los niveles de hormonas tiroideas, la enzima encargada de transformar T4 en T3 en el cerebro es insensible al propiltiouracilo y a otros fármacos que inhiben la transformación en tejidos periféricos. Esta enzima cerebral (D2) se regula al alza en el hipotiroidismo (y en caso de lesión cerebral traumática) y a la baja en el hipertiroidismo, tratando de asegurar los niveles cerebrales de T3. A pesar de esto la regulación no suele ser precisa, aunque impide que los síntomas neuropsiquiátricos de la patología tiroidea sean tan dicotómicos como los de otros órganos y sistemas²⁵.

Los síntomas psiquiátricos del hipotiroidismo pueden incluir psicosis, inestabilidad del afecto, manía, hipersomnia, apatía, anergia, pseudodemencia, enlentecimiento psicomotriz y problemas atencionales. La incidencia del hipotiroidismo aumenta con la edad y el hipotiroidismo de inicio en la edad adulta es una de las causas más comunes de alteraciones cognitivas. Por otro lado, el hipertiroidismo puede condicionar labilidad emocional, impaciencia e irritabilidad, distraibilidad e hiperactividad, sensibilidad exacerbada a ruidos, alteraciones del sueño y del apetito, depresión y ansiedad. Incluso a niveles subclínicos, el hipertiroidismo en los viejos se ha asociado a aumento notable del riesgo de deterioro cognitivo, demencia y Alzheimer. El hipertiroidismo fomenta la fagocitosis y aumenta los niveles de especies reactivas de oxígeno por lo que incrementa la expresión de moléculas proinflamatorias. El hipotiroidismo produce efectos opuestos en la función inmunológica como disminución de la respuesta, de la producción de anticuerpos, de la migración celular y de la proliferación linfocítica, así como de las enzimas antioxidantes y su actividad²⁶.

Aunque no existen métodos directos para la medición in vivo del metabolismo tiroideo cerebral, las técnicas de imagen funcional cerebrales que evalúan el flujo sanguíneo encefálico y el metabolismo de este órgano han ofrecido algunos datos prometedores acerca de la ahora ampliamente reconocida relación entre el cerebro y la tiroides. Se acepta en la actualidad que las hormonas tiroideas continúan jugando un rol crítico en el cerebro más allá del desarrollo en las primeras etapas de la vida, influyendo en el afecto y la cognición, aunque los detalles aún no se han dilucidado²⁷.

Antecedentes de estudios que asocian la función tiroidea con el trastorno bipolar

Como se mencionó previamente, el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides ha generado un cuerpo de evidencia más discreto y menos concluyente en lo que se refiere a su asociación con el trastorno bipolar, cuando se compara con otros sistemas neuroendocrinos.

El conocimiento al respecto de los pacientes con trastorno bipolar y ciclos rápidos y la relación de esta presentación clínica con el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides es un ejemplo de los resultados poco concluyentes que han arrojado los estudios que asocian la patología que nos compete y dicho eje. Ha habido estudios contradictorios, ya que algunos autores informaron que el hipotiroidismo y particularmente el subclínico se relaciona con los ciclos rápidos²⁸; mientras que otros autores mencionan que, si bien existe una asociación entre esta presentación clínica y cierta hipofunción latente del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, esta disfunción se manifiesta en aquellos casos en los que se emplea litio²⁹. Recientemente se analizaron polimorfismos del gen de la proteína C reactiva a partir de sangre periférica en pacientes con trastorno bipolar y se asoció la presencia de un alelo (CRP rs1130864 A) con distiroidismo (aunque independientemente del tratamiento con litio) y con ciclados rápidos³⁰. Hace un par de años una revisión sistemática comentó que aún es controvertida la asociación entre tratamiento con litio y anticuerpos antitiroideos y que esto en parte se debe a la falta de estudios que consideren los niveles de anticuerpos antes y después del tratamiento de forma longitudinal³¹. En general, resulta relevante en un estudio que evalúe este eje el que se considere controlar el factor del tratamiento con litio, el cual en estudios previos ha dificultado la obtención de conclusiones específicas.

Además, se han hecho esfuerzos por asociar el perfil tiroideo con la presentación en agudo de los diversos episodios del trastorno bipolar. Existió cierta tendencia a agrupar y comparar los episodios de elevación del ánimo con los episodios mixtos, con los principales estudios arrojando resultados

no concluyentes pero tendientes a no encontrar diferencias significativas entre los perfiles tiroideos de pacientes con uno u otro tipo de episodio. Se insistió, como es habitual, en la realización de más estudios que además tomaran en cuenta que los valores del perfil tiroideo, en especial de la TSH, tienden a variar entre poblaciones humanas, por lo que se recomendó controlar esta variable³².

En los últimos años se han asociado los valores de TSH con la presentación de episodios afectivos tanto en trastorno bipolar como en trastorno depresivo mayor y además se han asociado con agudización de síntomas en esquizofrenia³³. Aunque previamente este tipo de estudios no habían resultado concluyentes e incluso habían arrojado resultados contradictorios, existe una tendencia en el último par de años de asociar directamente los valores elevados de TSH al inicio del seguimiento con la presentación de episodios de manía, particularmente en pacientes con hipotiroidismo y trastorno bipolar. Lo anterior se observó de forma clara en un estudio reciente, mismo que se llevó a cabo dada la frecuencia con la que los pacientes con trastorno bipolar presentan recaídas afectivas a pesar de recibir un tratamiento acorde con las guías de práctica clínica aplicables, por lo que se buscó identificar predictores del curso clínico de este padecimiento, enfocándose en comorbilidades tanto psiquiátricas como en otras condiciones médicas, resultando la patología tiroidea, particularmente el hipotiroidismo con niveles elevados de TSH, el predictor significativo identificado, relacionándose principalmente con un mayor número de episodios de elevación del ánimo³⁴. Los valores elevados de TSH, además de confirmarse que se asociaron con mayor número de episodios de manía, fueron asociados también a una disminución en la calidad de vida en un estudio reciente³⁵.

Un estudio de hace un par de años analizó una muestra de pacientes con diversos diagnósticos psiquiátricos (de los cuales el más frecuente fue trastorno bipolar) para determinar qué pruebas de laboratorio se asociaban a la letalidad de intentos suicidas al ingreso del paciente, descartando una asociación con la TSH³⁶.

Recientemente se presentó el GWAS más amplio relacionado con tiroides hasta la fecha, mediante el cual se identificaron nuevos genes candidatos para la fisiología y la fisiopatología de este órgano y se llegaron a mencionar potenciales implicaciones en el estudio de los trastornos psiquiátricos³⁷.

Justificación

En diversos estudios se ha observado que ciertos subgrupos de pacientes con trastorno bipolar presentan alteraciones en el perfil tiroideo (generalmente un nivel sérico de TSH mayor a los niveles acordados como normales) y que a su vez este incremento en la TSH y, en ocasiones, los niveles séricos disminuidos de T3 y T4, se relacionan con un curso tórpido de su padecimiento. Se ha reportado por ejemplo que los ciclos rápidos pueden presentarse con mayor frecuencia en este tipo de pacientes, pero también algunos estudios han reportado un mayor número de episodios de elevación del estado del ánimo. El poder corroborar este hallazgo apoyado por el laboratorio clínico puede mejorar el esquema de prescripción de los pacientes con una adecuada sustitución, de así ameritarse, con hormona tiroidea, un medicamento que es barato, relativamente seguro y que ha mostrado ser un buen potenciador para el tratamiento tanto del trastorno bipolar como de la depresión unipolar. Es importante tener datos en la población mexicana y en particular del INPRFM que permitan sustentar o descartar este tipo de hallazgos.

Pregunta de investigación

¿Existe alguna asociación entre las variables clínicas de relevancia del curso del trastorno bipolar desde el inicio del padecimiento hasta que el individuo solicita la atención y el funcionamiento tiroideo al comienzo de la atención de los pacientes del INPRFM?

Hipótesis

- H1: Existirá una relación entre la polaridad predominante y los niveles séricos de TSH, T3 y T4.
- H0: No existirá relación entre la polaridad predominante y los niveles séricos de TSH, T3 y T4.

- H1: Existirá relación entre la edad de inicio del padecimiento y los niveles séricos de TSH, T3 y T4.
- H0: No existirá relación entre la edad de inicio del padecimiento y los niveles séricos de TSH, T3 y T4.

- H1: El tipo de episodio debut mostrará una relación con los niveles de TSH, T3 y T4.
- H0: El tipo de episodio debut no mostrará una relación con los niveles de TSH, T3 y T4.

- H1: Se observará una relación entre el número de episodios de elevación del ánimo y los niveles séricos de TSH, T3 y T4.
- H0: No se observará una relación entre el número de episodios de elevación del ánimo y los niveles séricos de TSH, T3 y T4.

- H1: Existirá una asociación entre el número de episodios depresivos y los niveles séricos de TSH, T3 y T4.
- H0: No existirá una asociación entre el número de episodios depresivos y los niveles séricos de TSH, T3 y T4.

- H1: Existirá una asociación entre haber presentado o no síntomas psicóticos y el nivel sérico de TSH, T3 y T4.
- H0: No existirá una asociación entre haber presentado o no síntomas psicóticos y el nivel sérico de TSH, T3 y T4.

- H1: Se observará una asociación entre haber presentado o no síntomas mixtos y el nivel sérico de TSH, T3 y T4.
- H0: No se observará una asociación entre haber presentado o no síntomas mixtos y el nivel sérico de TSH, T3 y T4.

Objetivos

Objetivo general:

Definir si existe alguna asociación entre los niveles séricos de las hormonas tiroideas T3, T4 y de la TSH de los pacientes atendidos en el INPRFM al inicio de su atención y las variables clínicas de relevancia en el trastorno bipolar presentadas previamente en el curso del padecimiento.

Objetivos específicos:

- Definir si la polaridad predominante tiene relación con los niveles séricos de TSH, T3 y T4.
- Definir si la edad de inicio del padecimiento tiene relación con los niveles séricos de TSH, T3 y T4.
- Establecer si el episodio debut tiene alguna relación con los niveles de TSH, T3 y T4.
- Determinar si existe asociación entre el número de episodios de elevación del ánimo y los niveles séricos de TSH, T3 y T4.
- Determinar si existe asociación entre el número de episodios depresivos y los niveles séricos de TSH, T3 y T4.
- Indagar si existe asociación entre haber presentado o no síntomas psicóticos y el nivel sérico de TSH, T3 y T4.
- Indagar si existe asociación entre haber presentado o no síntomas mixtos y el nivel sérico de TSH, T3 y T4.

Métodos

Diseño del estudio:

Según la clasificación de Kleinbaum, por sus características básicas, este estudio es de tipo:

- Observacional, analítico, transversal, retrolectivo.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar tipo I o tipo II.
- Edad entre los 18 y 75 años.
- Ambos sexos.
- Que cuenten con perfil tiroideo realizado al inicio de su atención en el INPRFM.

Criterios de exclusión:

- Haber recibido tratamiento con litio en el año previo a la determinación del perfil tiroideo.
- Diagnóstico de trastorno esquizoafectivo tipo bipolar.
- Que no se cuente con información suficiente para completar las variables clínicas consideradas.

Criterios de eliminación:

- Que durante la revisión de la información se haya consignado que existe duda diagnóstica o duda sobre la veracidad de los datos proporcionados durante las entrevistas.

VARIABLES:

Todas las variables del curso clínico del trastorno bipolar se definieron desde el inicio del padecimiento hasta que el individuo haya solicitado la atención y todas las variables del perfil tiroideo corresponden a los valores determinados al inicio de la atención en el INPRFM.

Variable	Nivel de medición	Definición operacional	Unidad de medida	Instrumento
Sexo	Dicotómica	Aquella condición orgánica que diferencia al macho de la hembra en una especie (hombre de mujer en el ser humano)	Hombre, mujer	Ad hoc
Edad	Escalar	Intervalo de tiempo desde el nacimiento hasta el inicio de la atención	Años	Ad hoc
Edad de inicio	Escalar	Intervalo de tiempo desde el nacimiento hasta el primer episodio afectivo	Años	Ad hoc
Duración del padecimiento	Escalar	Intervalo transcurrido desde el inicio del padecimiento hasta el inicio de la atención	Años	Ad hoc
Episodio debut	Dicotómica	Tipo de episodio afectivo al inicio del padecimiento	Manía/hipomanía, depresión	Ad hoc
Episodios de elevación del ánimo (manía/hipomanía)	Escalar	Periodos con ánimo grandioso y expansivo o irritable asociado a incremento de la energía y disminución de la necesidad de sueño	Número de episodios	Ad hoc
Episodios depresivos	Escalar	Periodos con ánimo predominantemente bajo asociado a disminución de la energía y	Número de episodios	Ad hoc

		alteraciones en el sueño y el apetito		
Síntomas psicóticos	Dicotómica	Ideas delirantes, alteraciones sensoriales y/o desorganización	Presencia o ausencia	Ad hoc
Síntomas mixtos	Dicotómica	Síntomas de elevación y de ánimo deprimido en el mismo episodio afectivo	Presencia o ausencia	Ad hoc
Polaridad predominante	Politémica	Tipo de episodio afectivo preponderante (2/3 de los episodios) a lo largo del curso clínico	Manía/hipomanía, depresión, no diferenciada	Ad hoc
Hormona estimulante de tiroides (TSH, por sus siglas en inglés)	Escalar	Hormona producida por la hipófisis que regula la producción de hormonas tiroideas por la glándula tiroides	mUI/L	Perfil tiroideo
Tiroxina (T4)	Escalar	Principal tipo de hormona tiroidea secretada por las células foliculares de la glándula tiroides	mcg/dL	Perfil tiroideo
Triyodotironina (T3)	Escalar	Hormona metabólicamente activa producida en la glándula tiroides o por la desyodación de la T4	ng/dL	Perfil tiroideo

Población:

Se cuenta con los datos clínicos del curso del padecimiento antes de solicitar la atención en el INPRFM y con los valores del perfil tiroideo solicitados al inicio de esta atención de los pacientes con

trastorno bipolar entrevistados en consulta de primera vez desde el año 2014 por el tutor teórico del presente proyecto, quien es médico adscrito, por lo que esta constituyó la población a partir de la cual se obtuvo la muestra para la elaboración de la base de datos.

Cálculo de muestra:

Considerando que la prueba principal que se empleó en este estudio es una correlación de Pearson, asumiendo un tamaño del efecto pequeño de 0.25, un alfa = 0.05 y un poder estadístico de 0.82, a 2 colas, la n se propuso de 89 individuos. El cálculo se realizó con el software g*power 3.1.9.2.

Instrumento:

Perfil tiroideo:

La medición de TSH ha pasado por ensayos de primera a tercera generación. Los ensayos de primera generación eran el radioinmunométrico con límites de detección de 1 mUI/L y no podían distinguir entre eutiroidismo e hipertiroidismo, ya que su límite de detección estaba dentro del rango normal de TSH. Los ensayos actualmente disponibles inmunométricos de segunda generación tienen límite de detección de 0,1 y pueden distinguir entre eutiroidismo e hipertiroidismo, mientras los ensayos de TSH de tercera generación inmunométricos que utilizan para su detección quimioluminiscencia tienen un límite de detección de 0,01 mUI/L y son capaces de determinar el grado de hipertiroidismo. Actualmente existe controversia sobre los verdaderos niveles de TSH que deber ser considerados normales y si bien la mayoría de los laboratorios de referencia establecen como tales los reportados entre 0,5 y 5,0 mUI/L, hay autores y sociedades científicas que reportan rangos de 0,3 a 2,5 mUI/L, 0,5 a 4,0 mUI/L. Según los últimos estudios, los valores de TSH dependen de la edad y la raza.

Las mediciones de T4 en plasma confirman el diagnóstico y evalúan la severidad del hipertiroidismo cuando la TSH plasmática es < 0,1 mUI/L. También se utiliza para diagnosticar hipotiroidismo secundario y ajustar el tratamiento con levotiroxina en los pacientes con enfermedad hipofisaria. La mayoría de los laboratorios miden T4 libre por distintos tipos de inmunoensayo.

Si bien la T3 es la hormona biológicamente activa, gran parte de ella deriva de la deiodación de la T4 dentro de las células blanco, lo que hace que T4 sea la hormona tiroidea circulante principal. El nivel plasmático de T3 se afecta por alteraciones en la TBG. Esta prueba tiene un uso muy limitado en la evaluación de la sospecha de enfermedades tiroideas, y sólo debe medirse en los pacientes en los que se sospecha hipertiroidismo con supresión de la TSH plasmática, pero T4 libre normal en plasma. Algunos de estos pacientes tienen hipertiroidismo clínico con elevación de T3 en plasma solamente (toxicosis T3). Los ensayos de T3 en plasma no son útiles para el diagnóstico de hipotiroidismo. Muchos laboratorios ofrecen ensayos de T3 libre en plasma, pero se desconoce su confiabilidad¹².

Procedimiento

El responsable de la información que se utilizó en este proyecto es el médico adscrito que ha entrevistado previamente a los pacientes y ha elaborado una nota de valoración de primera vez que contiene diferentes variables sobre el curso del padecimiento, quien además es el tutor teórico del presente proyecto. Prácticamente toda la información que se utilizó para este proyecto se encuentra en la entrevista de valoración de primera vez, que tiene una duración de 60 minutos y que es obligatoria después de haberse realizado la historia clínica de cualquiera de las clínicas del INPRFM y que en el caso de la Clínica de Trastornos Afectivos tiene un formato específico de captura. En esta valoración ya se cuenta con perfil tiroideo porque se solicitan diversos estudios de laboratorio y gabinete desde que se realiza la Historia Clínica. Se realizó entonces una base de datos solo con las variables de interés de este estudio (arriba descritas), sin utilizarse nombres, solo número consecutivo al momento de ser capturadas.

El poder utilizar este tipo de notas de valoración de primera vez y tratar de asociarlas en este caso con mediciones de laboratorio clínico para la realización de un proyecto de investigación de especialidad, tiene la ventaja de que no se necesita entrevistar más veces al paciente, ni obtener información extra a la que se obtiene y recopila de manera rutinaria como parte de la atención médica en los pacientes que se atienden en la Clínica de Trastornos Afectivos, lo cual es un beneficio en términos éticos.

Análisis estadístico

Los datos demográficos se analizaron con porcentajes y tablas para las variables categóricas y con medidas de tendencia central y dispersión, así como histogramas para las variables dimensionales.

Se realizó una correlación de Pearson entre las variables dimensionales del curso clínico y las variables del perfil tiroideo.

Para las variables categóricas se realizó la comparación de los valores del perfil tiroideo con prueba t para dos muestras independientes para las variables dicotómicas y con ANOVA para las variables politómicas (se calculó un tamaño del efecto moderado para tener un poder estadístico aceptable aún con corrección para comparaciones múltiples al realizar este análisis).

Cuando resultó necesario, se emplearon los equivalentes no paramétricos de las pruebas estadísticas mencionadas.

Los valores de $P < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y se presentan los intervalos de confianza al 95%.

Se utilizó el paquete SPSS 21 y el paquete Statgraphics XV.

Implicaciones éticas

En esta sección resulta importante destacar la preferencia actual del Comité de Ética en Investigación por proyectos que eviten exponer a los individuos a nuevas intervenciones o evaluaciones cuando se cuente previamente con la información necesaria para el desarrollo de la investigación y se use de forma adecuada. En el INPRFM todos los días se recaban datos clínicos y biomarcadores con fines de atención médica y si resulta factible hacer uso de ellos para la obtención de conocimiento científico se protegería a la ya de por sí vulnerable población que se atiende de los potenciales efectos adversos de metodologías experimentales o de escrutinio adicionales a las necesarias para la evaluación y tratamiento de sus condiciones de salud.

En el presente proyecto se emplearon únicamente datos previamente recabados y, en ciertos casos, pertenecientes a individuos que incluso suspendieron por decisión propia su atención clínica (por lo que no sería factible bajo este supuesto obtener un consentimiento informado) pero que no corrieron riesgo alguno más allá de una potencial identificación. Con el fin de minimizar este riesgo (de por sí despreciable al compararse con lo insistente que puede resultar para un participante el ser contactado en múltiples ocasiones para procurar asegurar su inclusión a un proyecto con datos apenas por generarse) se solicitó autorización para el uso de la información a los responsables de su resguardo, quedando comprometidos el tesista y sus tutores a emplear los datos recabados únicamente con fines de investigación y a proceder en su quehacer según lo marca el Código de Ética y Conducta del INPRFM.

Cronograma

- Julio 2019 – Entrega del protocolo al Comité de Tesis para su aprobación
- Octubre 2019 – Entrega del protocolo al Comité de Ética en Investigación para su aprobación
- Junio 2020 – Primera entrega de avances con la base de datos a analizar completa
- Septiembre 2020 – Segunda entrega de avances con los resultados del análisis estadístico
- Diciembre 2020 – Tercera entrega de avances con la discusión de los resultados obtenidos
- Junio 2021 – Entrega de tesis terminada

Resultados

Datos sociodemográficos:

La edad promedio de la muestra fue de 37.6 años, con una desviación estándar (DE) de 14.3. La distribución de esta variable fue normal de acuerdo con la prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S). La muestra estuvo compuesta por 67 mujeres (75%) y 22 hombres (25%). En cuanto al diagnóstico, 72 pacientes (81%) tenían un diagnóstico de trastorno bipolar tipo I y 17 (19%) tenían diagnóstico de trastorno bipolar tipo II.

Histograma de edad de la muestra

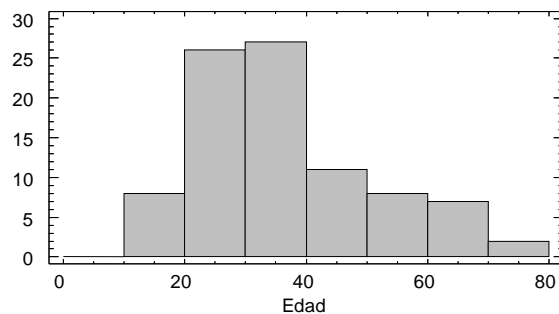
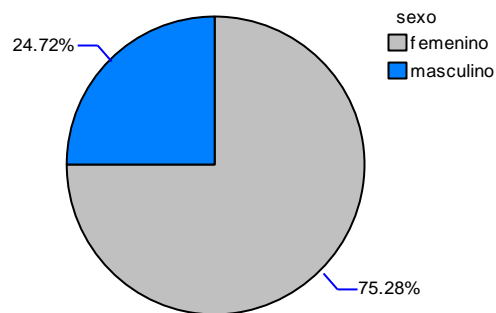
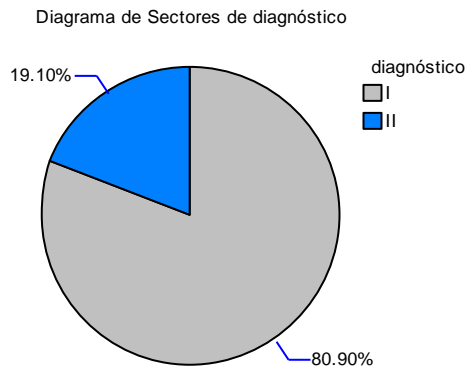


Diagrama de Sectores de sexo





Datos clínicos:

Con respecto a las características clínicas de la muestra, se pudo observar que la edad de inicio tuvo una media de 25 años con una DE no tan amplia, observándose que el paciente con un diagnóstico más precoz fue a los 10 años contra el paciente que tuvo el diagnóstico más tardío a los 58 años; como era de esperarse se observaron valores extremos.

La media de duración del padecimiento fue de 12 años con una DE de 11, teniendo pacientes con diagnóstico reciente (saliendo de hospitalización) y pacientes con una duración de hasta 45 años en su padecimiento.

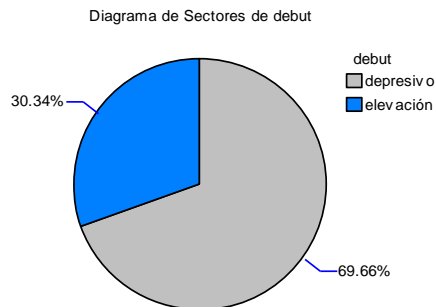
La media del número de episodios de elevación fue de 2.98, sin embargo, se vio influenciada por valores extremos, por ejemplo, el valor máximo fue de 20, por lo que más adelante fue necesario eliminar dichos valores con base en la diferencia absoluta de la media (DAM) para tener correlaciones más fiables.

En cuanto a los episodios depresivos la media fue de 2.83 y también se presentaron valores extremos, aunque no tan atípicos como en los episodios de elevación del estado de ánimo. El valor máximo en este caso fue de 10.

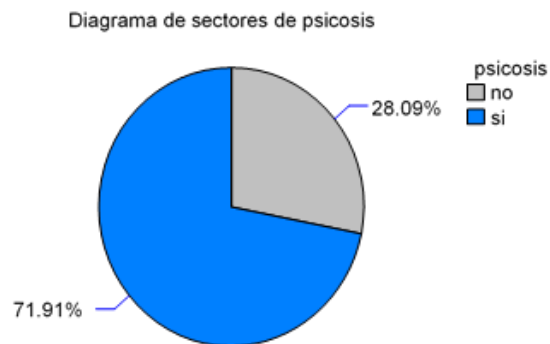
CARACTERÍSTICAS DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA

	<i>Edad</i>	<i>Edad de inicio</i>	<i>Duración</i>	<i>Episodios de elevación</i>	<i>Episodios depresivos</i>
Recuento	89	89	89	89	89
Promedio	37.6966	25.5618	12.1348	2.98876	2.83146
Desviación Estándar	14.307	10.8292	11.4248	2.89001	2.37523
Mínimo	17.0	10.0	0.0	1.0	0.0
Máximo	75.0	58.0	45.0	20.0	10.0
Rango	58.0	48.0	45.0	19.0	10.0

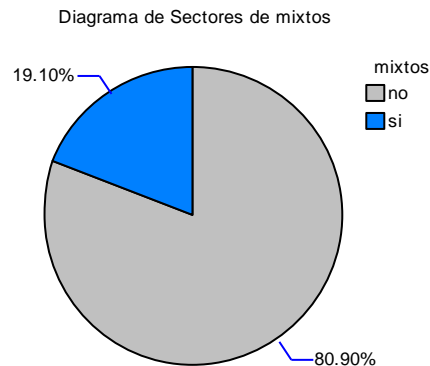
La mayoría de los pacientes, (62 pacientes para un 69%) tuvieron un debut con un episodio depresivo como puede observarse en la siguiente gráfica.



De igual forma, la mayoría de los pacientes contaba con antecedentes de episodios con síntomas psicóticos (64 pacientes para un 72%).



Los episodios mixtos estuvieron presentes en 17 pacientes (19%).

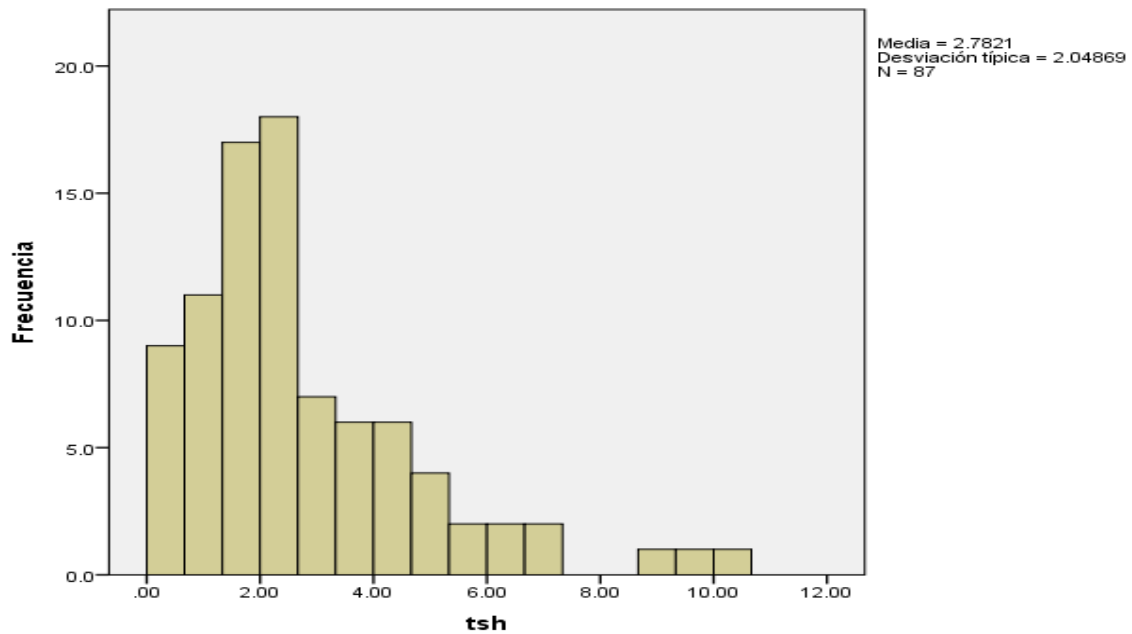


Un total de 47 pacientes (53%), tuvieron una polaridad predominante indeterminada, seguidos de los pacientes con polaridad de tipo depresiva que fueron 26 (29%) y finalmente la polaridad de elevación fue de 18%.

MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL HORMONAS TIROIDEAS

	T3	T4	TSH
Recuento	87	87	87
Promedio	115.416	7.91879	2.78215
Desviación Estándar	31.5163	2.34405	2.04869
Mínimo	52.9	4.26	0.043
Máximo	262.0	18.0	10.3
Rango	209.1	13.74	10.257

Como se puede observar en el siguiente histograma con respecto a la distribución de la TSH, la curva estuvo ligeramente sesgada a la izquierda, pero con varios valores extremos hacia la derecha.



No se observaron diferencias entre los niveles de T3, T4 y TSH en relación con los sexos.

Tampoco hubo correlaciones entre los niveles de T3, T4 y TSH y la edad.

Perfil tiroideo y datos clínicos:

No hubo correlaciones entre la edad de inicio y los niveles de T3, T4 y TSH.

Tampoco hubo correlación entre la duración del padecimiento y el nivel de T3 o T4.

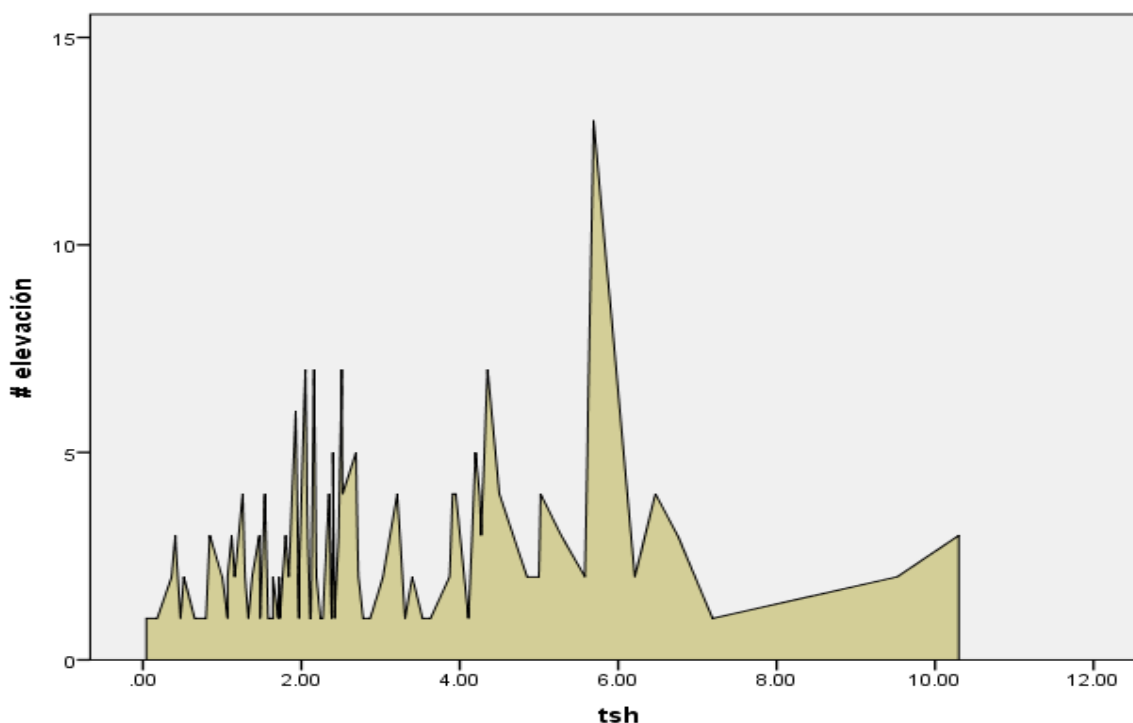
Se observó una correlación leve entre el nivel de TSH y el número de episodios de elevación del estado de ánimo. No hubo correlación entre el número de episodios de elevación y los niveles de T3 y T4.

CORRELACIÓN PERFIL TIROIDEO Y ELEVACIÓN DEL ÁNIMO

		T3	T4	TSH
Número de episodios de elevación del ánimo	Coeficiente de correlación (Rho Spearman)	0.1383	-0.1339	0.320
	n	(83)	(83)	(83)
	Sig. (bilateral)	0.2126	0.2276	0.003

En el siguiente polígono se puede observar cómo mientras más episodios de elevación del estado de ánimo se habían presentado los pacientes tendieron a tener un mayor nivel sérico de TSH, observándose un pico importante en un nivel de 6, es decir, sin contar incluso a los valores extremos.

NIVEL DE TSH SÉRICO Y EPISODIOS DE ELEVACIÓN DEL ESTADO DE ÁNIMO

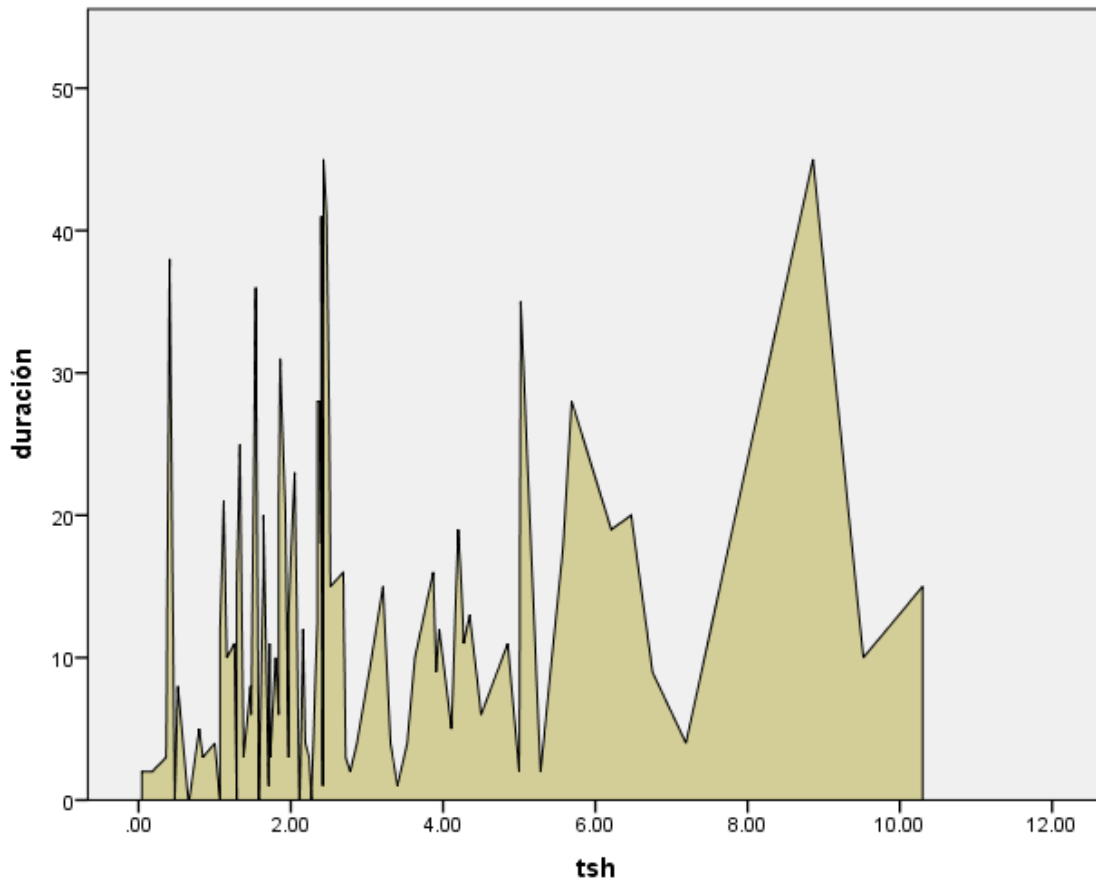


CORRELACIÓN ENTRE DURACIÓN DEL PADECIMIENTO Y NIVEL DE TSH

	Duración del padecimiento	
Nivel sérico de TSH	Coefficiente de correlación	0.279**
	n	87
	Sig. (bilateral)	0.009

En el siguiente polígono se puede observar cómo, mientras más años de duración en el padecimiento tienen los pacientes, se tendía a tener valores más altos de TSH.

DURACIÓN DEL PADECIMIENTO EN AÑOS Y NIVEL SÉRICO DE TSH



Discusión

El trastorno bipolar es un padecimiento psiquiátrico de inicio en la adultez temprana que afecta tanto a hombres como a mujeres caracterizado por episodios afectivos (tanto de elevación del ánimo como depresivos o cuadros mixtos) recurrentes y a menudo presenta síntomas psicóticos. Al ser altamente prevalente, frecuentemente grave y tendiente a la cronicidad, resulta una importante causa de discapacidad, morbilidad y mortalidad en la población general a nivel mundial.

La literatura menciona que el tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta que se realiza el diagnóstico de trastorno bipolar es de aproximadamente una década, retraso en parte condicionado por la similitud de algunos síntomas del trastorno bipolar con los de otros trastornos

afectivos como el trastorno depresivo mayor³⁸. Por esta evidente necesidad de un diagnóstico y tratamiento oportunos es que existen instituciones dedicadas a su abordaje integral y especializado. Esto resulta consistente con nuestros resultados, ya que la edad promedio de la muestra fue de 37 años. Cabe destacar que la edad en nuestro estudio se consideró al momento en el que la persona inició atención en la Clínica de Trastornos Afectivos del Instituto Nacional de Psiquiatría. Si se considera que la edad de inicio tuvo una media de 25 años entonces se obtiene el resultado de que la media de duración del padecimiento hasta el momento en el que los pacientes iniciaron la atención fue de 12 años.

Existen medidas terapéuticas, tanto farmacológicas como no farmacológicas, que cuentan con evidencia de su utilidad en el manejo de los episodios agudos, así como en el mantenimiento de la estabilidad clínica en el trastorno bipolar. Sin embargo, existe una innegable necesidad de refinar el abordaje diagnóstico y el arsenal terapéutico en múltiples casos, ya que con frecuencia los pacientes con trastorno bipolar presentan remisiones parciales y cuadros sintomáticos subumbrales que continúan impactando su calidad de vida en el mejor de los casos o hasta cuadros sumamente sintomáticos y refractarios a opciones de primera línea. Además, es relevante considerar que algunas opciones terapéuticas aportan gran beneficio clínico, pero se acompañan de reacciones adversas que requieren del monitoreo constante del personal médico. Tal es el caso del litio, por dar un ejemplo icónico, fármaco ya clásico en el tratamiento del trastorno bipolar que, a pesar de su innegable utilidad, conlleva un riesgo de reducción del filtrado glomerular y de disminución en la función tiroidea. Se buscaron controlar algunas variables confusoras, razón por la cual en nuestro estudio se excluyeron pacientes en tratamiento con litio hasta un año antes de la determinación del perfil tiroideo, ya que es sabido que este fármaco influye sobre la función tiroidea, siendo uno de los más representativos ejemplos de medicamentos con impacto a este nivel.

Se ha reportado que los varones con trastorno bipolar tienen más probabilidad de recibir una prescripción de litio en comparación con las mujeres, incluso cuando se controlan variables como tipo de trastorno bipolar y número de episodios de elevación del ánimo³⁹. Esto resulta relevante ya que, como comentamos, nuestro estudio contó como criterio de exclusión principal con el hecho de que el paciente hubiera recibido tratamiento con litio en el año previo a la determinación del perfil tiroideo. Al excluir a estos individuos durante la revisión de expedientes, la muestra final estuvo compuesta por 67 mujeres (75%) y 22 hombres (25%), tendencia que puede explicarse por el fenómeno clínico y epidemiológico descrito previamente.

Se sabe que aproximadamente dos terceras partes de los pacientes con síntomas depresivos reciben atención en escenarios clínicos no especializados en psiquiatría, como la práctica del médico general, familiar o incluso internista. La literatura reporta que algunas presentaciones clínicas de trastorno bipolar como el trastorno bipolar tipo II y la ciclotimia son más prevalentes en estos escenarios clínicos de lo que habitualmente considera el personal médico. Los pacientes que presentan síntomas de menor gravedad pueden verse inclinados a buscar atención médica de un profesional no psiquiatra. De la misma forma, las presentaciones menos graves de la enfermedad pueden complicar el diagnóstico. Existen reportes de prevalencia del trastorno bipolar en el 10 al 30% de individuos en poblaciones clínicas no psiquiátricas que están siendo tratadas por síntomas depresivos o de ansiedad. Se ha sugerido que la dificultad para identificar el trastorno bipolar en estos escenarios es el resultado de un abordaje diagnóstico inefectivo y transversal aunado a un entendimiento mal fundamentado del trastorno bipolar tipo II (dificultades para identificar la hipomanía) entre los médicos no psiquiatras⁴⁰. Rescatar esto resulta importante para revelar la potencial razón por la cual nuestra muestra, obtenida de los expedientes de una clínica especializada en trastorno bipolar con sede en una institución federal de referencia en la capital del país, se compone de 72 pacientes (81%) con un diagnóstico de trastorno bipolar tipo I y 17 (19%) con un diagnóstico de trastorno bipolar tipo II.

En una revisión sistemática con metaanálisis en la que se incluyeron 15 estudios con una $n = 7,370$ se identificó un rango en la edad de inicio desde los 9 hasta los 37 años con una media de 22.79 años⁴¹. Lo anterior resulta consistente con nuestros resultados, dado que la muestra de nuestro estudio tuvo una media en la edad de inicio de 25 años, a la vez que se observó que el paciente con la menor edad de inicio presentó síntomas a los 10 años mientras que uno de los pacientes incluidos presentó la edad de inicio más tardía de la muestra con 58 años.

Un metaanálisis que investigó qué factores influyen en la duración de la psicosis no tratada encontró que la media de este intervalo en el subgrupo de pacientes con psicosis afectiva era de aproximadamente 4 meses, notablemente menor que la que corresponde a la psicosis no afectiva, lo cual sugiere que una vez que se presenta el síndrome clásico de manía se reduce el retraso para el diagnóstico y el abordaje⁴². Esto puede arrojar luz sobre algunos de nuestros resultados. Ya habíamos mencionado que la media de duración del padecimiento hasta el inicio de la atención en la Clínica de Trastornos Afectivos es consistente con el tiempo promedio que reporta la literatura que se demora el diagnóstico de trastorno bipolar desde el inicio de los síntomas. Sin embargo, hubo

individuos que accedieron a la atención a los pocos meses de haber iniciado su padecimiento y se puede identificar en nuestra base de datos que la totalidad de estos individuos habían presentado síntomas psicóticos en el breve curso de su enfermedad.

Se sabe que los pacientes con trastorno bipolar que presentan síntomas psicóticos tienden a presentar episodios de elevación del ánimo con mayor frecuencia que episodios depresivos⁴³. Así puede explicarse el que la media del número de episodios de elevación en nuestra muestra fue de 2.98 mientras que en cuanto a los episodios depresivos la media fue de 2.83, tomando en cuenta que la mayor parte de los pacientes, como se discutirá más adelante, habían presentado síntomas psicóticos en algún momento del curso clínico de su padecimiento. En ambos casos se presentaron valores extremos con un paciente que había experimentado hasta 20 episodios de elevación del estado de ánimo mientras que el valor máximo de episodios depresivos en un paciente fue de 10.

La literatura reporta que más del 60% de los pacientes con trastorno bipolar presentan un episodio debut con síntomas depresivos⁴⁴. Esto resulta consistente con nuestros resultados ya que la mayoría de los pacientes, (62 pacientes para un 69%) tuvieron un debut con un episodio depresivo.

Se ha informado que del 50 al 60% de los pacientes con trastorno bipolar en muestras clínicas presentan síntomas psicóticos⁴⁵. Aquí resulta necesario discutir las probables razones de que en nuestra muestra la mayoría de los pacientes contaba con antecedentes de episodios con síntomas psicóticos (64 pacientes para un 72%). Es factible que al tratarse de una clínica de alta especialidad integrada a una institución que cuenta con consulta externa de psiquiatría general, la Clínica de Trastornos Afectivos no cuente con el envío frecuente por parte de otros psiquiatras de pacientes con trastorno bipolar que no hayan presentado síntomas psicóticos, ya que la percepción puede ser la de que esta sintomatología sea la de más difícil control y la que más deterioro condicione (no tratándose necesariamente de un dato correcto). Existe también la posibilidad de que, al excluir pacientes en tratamiento con litio, se hayan excluido de la muestra individuos cuyo patrón clásico de respuesta a este fármaco, particularmente caracterizado por un reducido número de hospitalizaciones, los haga propensos a no experimentar síntomas psicóticos en el curso clínico de su padecimiento.

Se sabe que hasta el 40% de los pacientes con trastorno bipolar presentan episodios mixtos⁴⁶. Nuevamente resulta importante discutir los factores que pudieron contribuir a que únicamente 17 pacientes (19%) de nuestra muestra hayan presentado episodios mixtos. Aunque posteriormente

se discutirán el resto de las limitaciones de nuestro estudio, una de ellas puede ser la que explique mejor este hecho. Al tratarse de un estudio basado en la revisión de expedientes no resulta posible evaluar a los pacientes directamente, menos aún en el momento en el que presentaron un episodio afectivo agudo. Como es sabido, algunos síntomas característicos del trastorno bipolar resultan difíciles de identificar por parte del paciente e incluso de sus familiares, incluso a pesar de la educación para la salud que pueda ofrecer el personal médico. La identificación de episodios mixtos implica un reto a veces para el propio clínico, por lo que no resulta extraño que, en una valoración inicial como aquellas en las que nos basamos para recabar las variables del curso del padecimiento hasta el inicio de la atención, resulte difícil para el paciente y familiares la identificación de estos episodios generándose un potencial sesgo de memoria que pudo haber subestimado la prevalencia de episodios mixtos en nuestra población. El que esta muestra cuente con una prevalencia de la mitad de la reportada en otras muestras clínicas parece explicarse mejor identificando dichas limitaciones.

En muestras clínicas, aproximadamente el 70% de los pacientes con trastorno bipolar no presentan polaridad predominante, mientras que el 20% presentan polaridad predominante depresiva y un 10% restante presentan polaridad predominante de elevación⁴⁷. Lo anterior puede concordar con lo observado en la muestra de nuestro estudio, en el que la mayor proporción de pacientes correspondía a aquellos que tuvieron una polaridad predominante indeterminada, siendo un total de 47 pacientes (53%), mientras que los pacientes con polaridad de tipo depresiva fueron 26 (29%) y finalmente la polaridad de elevación se presentó en el 18% de la muestra.

Nuestro estudio parte de estas necesidades para buscar acercarse, mediante un diseño observacional, a responder algunas interrogantes relacionadas con el mejor abordaje y tratamiento de este padecimiento, basándose en una mayor comprensión de su potencial fisiopatología, como se hace en la investigación de tantas otras entidades médicas. En relación con esto último, es sabido que el trastorno bipolar, como otros grandes síndromes afectivos y psicóticos, puede ya considerarse un padecimiento con implicaciones sistémicas, que involucra en su fisiopatología no sólo circuitos neurológicos sino también ejes endocrinológicos y hasta respuesta inmunológica.

Particularmente llamó nuestra atención el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides como una vía frecuentemente alterada en pacientes con trastorno bipolar que sin embargo ha recibido menos atención por parte de grupos de investigación al compararla con otros ejes neuroendocrinos cuyo compromiso se ha descrito ampliamente en el trastorno bipolar. Lo anterior resulta paradójico, ya

que hay reportes de muestras clínicas que evidencian la frecuente coocurrencia de la patología tiroidea con el trastorno bipolar y que sugieren que la forma en la que se imbrican ambos síndromes puede deberse a sustratos fisiopatológicos compartidos.

Se ha descrito que la patología tiroidea impacta directamente en el curso clínico del trastorno bipolar, existiendo algunas asociaciones ya definidas como la que afirma que el hipotiroidismo es un factor de riesgo para la presentación de ciclos rápidos. Algunos autores afirman que las variaciones en los niveles de péptidos del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, particularmente de la TSH, aun cuando se encuentran dentro de los rangos de normalidad, condicionan tendencias clínicas en los pacientes con trastorno bipolar.

Decidimos aprovechar los recursos disponibles y este marco teórico prometedor, pero aún no lo suficientemente robusto para diseñar un estudio que pretendió asociar los valores del perfil tiroideo determinados al inicio de la atención en la Clínica de Trastornos Afectivos con las características del curso clínico de los pacientes con trastorno bipolar.

En el caso de la Clínica de Trastornos Afectivos del Instituto Nacional de Psiquiatría, el que se cuente con una determinación rutinaria del perfil tiroideo de los pacientes, al menos al inicio de su atención, abre una ventana de oportunidad para estudios clínicos de este fenómeno. Se incluyeron, pues, 89 individuos con trastorno bipolar, cuyo expediente fue revisado en búsqueda del primer perfil tiroideo realizado al inicio de su atención además de las principales variables clínicas del curso de su padecimiento desde el debut hasta ese momento de la determinación del perfil, mismas que ya se discutieron. El principal criterio de exclusión fue el tratamiento con litio y la muestra se compuso principalmente de mujeres, así como de una mayoría de pacientes con trastorno bipolar tipo I.

Estudios previos de otros grupos de trabajo se han centrado en la TSH que, al ser el péptido intermedio de este eje, regulado tanto a la baja como a la alza por mecanismos de retroalimentación de la función de la glándula tiroides, permite una evaluación global de la función tiroidea, así como ofrece un parámetro para considerar y dar seguimiento a intervenciones terapéuticas.

Tomemos en cuenta que la levotiroxina, el fármaco empleado en el tratamiento de los cuadros de hipotiroidismo (más prevalentes que el hipertiroidismo), se considera un fármaco de fácil acceso y relativa seguridad y facilidad de manejo para los médicos en general, por lo que su uso adecuado puede implicar una intervención terapéutica que contribuya a optimizar los resultados del tratamiento de una población con tan frecuentes desenlaces adversos como esta.

Con respecto a la distribución de la TSH en nuestro estudio, la curva estuvo ligeramente sesgada a la izquierda, pero con varios valores extremos hacia la derecha. La literatura reporta que las hormonas tiroideas y los niveles séricos de TSH presentan variaciones circadianas⁴⁸. Curiosamente, en el INPRFM se alcanza a controlar dicho factor, ya que la toma de muestras de laboratorio para pacientes de la consulta externa siempre se realiza en un horario más o menos fijo por la mañana. El hecho de que las muestras de laboratorio para pacientes de la Consulta Externa del Instituto Nacional de Psiquiatría, a la cual pertenece la Clínica de Trastornos Afectivos, se obtengan a un horario más o menos fijo por la mañana nos permitió controlar el hecho de que se han descrito variaciones circadianas del perfil tiroideo.

Adicionalmente, múltiples agentes farmacológicos se reconocen como poseedores de efectos sobre la síntesis de hormonas tiroideas, así como sobre su secreción, unión a otras moléculas y metabolismo⁴⁹. Uno de los fármacos más representativos de este grupo es el litio, razón por la cual se decidió controlar este factor excluyendo de la muestra aquellos pacientes que hubieran recibido tratamiento con litio en el año previo a la determinación del perfil tiroideo, como se comentó con anterioridad.

En nuestra muestra no se observaron diferencias entre los niveles de T3, T4 y TSH en relación con los sexos y tampoco hubo correlaciones entre los niveles de T3, T4 y TSH y la edad. La literatura existente al respecto ha tenido algunas dificultades para resultar consistente, sin embargo, los principales hallazgos pueden estar en concordancia con nuestros resultados a este respecto. En general, se puede afirmar que los intervalos de referencia para la TSH pueden variar discretamente en relación con la edad, sexo, hora del día (como se mencionó previamente) e incluso población humana que se esté estudiando. El último de estos factores sí alcanza a ser controlado por nuestro estudio ya que la muestra está compuesta enteramente de mestizos mexicanos. Se sabe que, por otro lado, la estación del año no afecta los intervalos de referencia de la TSH y que las hormonas tiroideas libres, particularmente los intervalos de referencia de la T4, no se ven afectadas en relación con la edad, sexo, ciclo circadiano o estaciones del año⁵⁰. No observamos, pues, correlación entre la edad o el sexo y los valores del perfil tiroideo (TSH, T3 y T4), lo cual resultó consistente con buena parte de la literatura existente al respecto.

En nuestro estudio no hubo correlaciones entre la edad de inicio y los niveles de T3, T4 y TSH. Con una media de TSH de 2.7 resulta posible afirmar que la mayoría de los pacientes de la muestra se encontraban eutiroideos al momento de su evaluación. Esto resulta relevante ya que se ha

reportado alguna tendencia a debutar tardíamente (con síntomas de elevación del ánimo) en pacientes que presentan tanto hiper como hipotiroidismo, particularmente autoinmune. Lo anterior se basa en reportes de caso y algunas revisiones de estos, por lo que sale a relucir la gran necesidad de realizar más estudios al respecto⁵¹. Al menos en nuestra muestra no se identificó que los valores del perfil tiroideo, cuando se encuentran en su mayoría dentro del rango de referencia, puedan estar asociados con la edad de inicio, aunque resulta importante mencionar la limitación de la evaluación transversal del perfil tiroideo. No hubo, pues, asociación entre la edad de inicio del trastorno bipolar y los valores del perfil tiroideo, aunque sí notamos que la limitación que supone la evaluación transversal de la T3, T4 y TSH pudo haber influido en esta observación.

En nuestro estudio tampoco hubo correlación entre la duración del padecimiento y el nivel de T3 o T4. La literatura disponible para discutir este resultado es limitada. Lo primero que hay que considerar es qué implica en nuestro estudio la duración del padecimiento. Recordando que esta variable se definió como el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de la atención en la Clínica de Trastornos Afectivos para fines de la discusión se puede considerar que equivale al tiempo de duración de la enfermedad no tratada. Lo anterior se propone ya que la mayoría de los pacientes de nuestra muestra recibieron el diagnóstico formal de trastorno bipolar y un tratamiento acorde hasta su llegada a la Clínica. Por lo que se realizó una búsqueda de literatura que discutiera los factores que pueden retrasar el tratamiento del trastorno bipolar. Un estudio reciente resultó ser de los pocos en investigar, entre otras variables, si la presencia a lo largo de la vida de comorbilidad no psiquiátrica en los pacientes contribuía al retraso en el tratamiento, sin encontrar una asociación significativa, lo cual puede ser consistente con nuestros propios resultados⁵². Por lo tanto, los niveles de T3 y T4 no se correlacionaron con la duración del padecimiento hasta el inicio de la atención, lo cual, si se equipara a la duración de la enfermedad no tratada, resulta igualmente consistente con la limitada literatura relacionada.

Desde que se planteó nuestro estudio se destacó que de encontrarse alguna asociación podrían validarse en una población mestiza mexicana algunos hallazgos hechos por grupos internacionales, además de que se destacaría la importancia del perfil tiroideo como elemento fundamental de la valoración inicial de los pacientes con trastorno bipolar, así como sugeriría que se trata de un potencial blanco terapéutico que, de normalizarse, beneficiaría el mismo curso clínico del trastorno.

En nuestro estudio se observó una correlación leve entre el nivel de TSH y el número de episodios de elevación del estado de ánimo. Mientras más episodios de elevación del estado de ánimo se

habían presentado los pacientes tendieron a tener un mayor nivel sérico de TSH, observándose un pico importante en un nivel de 6, es decir, sin contar incluso a los valores extremos. Como mencionamos previamente en el marco teórico, aunque la TSH no puede ser usada como biomarcador del trastorno bipolar (como no puede ser usada ninguna molécula descrita a la fecha para trastorno psiquiátrico alguno), sí puede servir como indicador que aporte al abordaje diagnóstico y particularmente al proceso terapéutico. Esta asociación resulta bidireccional, ya que la patología tiroidea, incluyendo tanto al hiper como al hipotiroidismo, puede presentarse con manifestaciones neuropsiquiátricas, desde síntomas depresivos y ansiedad hasta psicosis. Se ha reportado una mayor prevalencia de trastorno bipolar y ciclotimia en pacientes con patología tiroidea que en la población general⁵³. Estos hallazgos sugerirían que la coocurrencia del trastorno bipolar y la patología tiroidea podría ser el resultado de alteraciones bioquímicas compartidas. Por otro lado, no hubo correlación entre el número de episodios de elevación y los niveles de T3 y T4.

Un estudio midió niveles de TSH en pacientes con trastorno bipolar presentando un episodio depresivo, en pacientes con trastorno bipolar en manía, en pacientes con esquizofrenia y en pacientes con trastorno depresivo mayor; todos requirieron hospitalización por la gravedad de sus síntomas psiquiátricos. Al analizar los niveles de TSH y contrastarlos con los rangos de normalidad propuestos por la National Academy of Clinical Biochemistry se identificó que el 24.5% de los pacientes con manía bipolar (n = 61) se encontraban fuera del rango, la mayoría de los cuales se encontraban en el rango de hipotiroidismo. En este mismo estudio se identificó que los pacientes con trastorno bipolar (n = 264) presentaban una media del valor de TSH superior a la de los pacientes con esquizofrenia (n = 769) y a la de los pacientes con trastorno depresivo mayor (n = 651) que tuvieron la media más baja. Estas muestras clínicas, según recalcan los autores, finalmente deben ser consideradas como de riesgo para patología tiroidea, tanto por su asociación frecuente con el diagnóstico por el que fueron reclutadas como por el propio tratamiento para este diagnóstico³³.

Estos autores estimaron que los pacientes con trastorno bipolar en su muestra presentaban una prevalencia de hipotiroidismo (tanto clínico como subclínico) de hasta 20.7%. Además, los autores consideraron que los pacientes con trastorno bipolar son particularmente sensibles a las variaciones de la función tiroidea, aun cuando estas se mantienen dentro de rangos de normalidad. En cuanto a valores por debajo del rango de normalidad de la TSH en pacientes con trastorno bipolar, la prevalencia en la muestra de estos autores fue de 8.3%³³.

Estos autores concluyen que es necesario monitorizar el nivel de TSH con regularidad en pacientes con trastorno bipolar. Algunas de las limitaciones de este estudio publicado por la editorial "Nature" incluyen el que no se hizo distinción entre trastorno bipolar tipo I y II, no se determinaron más elementos del perfil tiroideo y no es posible descartar que el tratamiento con litio haya influido en el nivel de TSH de los pacientes con trastorno bipolar. Estas son limitaciones que nuestro estudio contempló desde el inicio y de las cuales no adolece. Por otro lado, este estudio comparte algunas limitaciones con el nuestro, como el que no se haya investigado sistemáticamente el historial de patología tiroidea y su tratamiento en los participantes. Finalmente, este estudio cuenta con una muestra mucho mayor que el nuestro además de que realizan comparaciones entre el trastorno bipolar, esquizofrenia y trastorno depresivo mayor³³.

Se ha propuesto que la autoinmunidad tiroidea (la causa más frecuente de hipotiroidismo) puede considerarse un factor de riesgo independiente para trastorno bipolar e incluso podría hablarse de un subtipo. Se ha descrito que la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides por esta vía fisiopatológica puede resultar en alteración del sistema nervioso central y derivar en un síndrome de elevación del ánimo o psicótico. En esta misma línea, se considera que la patología tiroidea, al impactar la función del encéfalo, disminuye el umbral necesario para que otros factores desencadenen un episodio afectivo⁵⁴.

Así mismo, se ha propuesto que las hormonas tiroideas se regulan a la baja en un intento por compensar un episodio de elevación del ánimo, paradójicamente motivando un aumento de los péptidos regulatorios cascada arriba en el eje, principalmente de la TSH. Recientemente un grupo chino publicó sus observaciones acerca de este fenómeno en pacientes con primer episodio de manía bipolar, apoyándose en observaciones previas para concluir que con la cronicidad de la patología esta tendencia se acrecenta⁵⁵. Lo anterior incluso ha derivado en líneas de investigación que encuentran en imágenes de resonancia magnética un crecimiento hipofisario en pacientes con trastorno bipolar⁵⁶.

Se han descrito otras vías fisiopatológicas que, al derivar en el aumento de la TSH, motivan un síndrome psicótico con datos de elevación del ánimo. Un grupo argentino reportó su experiencia con tiroidectomía por carcinoma papilar tiroideo y en un caso en particular notó la aparición de estos síntomas cuando no se realizó una adecuada reposición con levotiroxina, alcanzando la paciente que reportan una TSH de 62.9 mUI/L. Esta "locura mixedematosa" se ha vuelto cada vez más anecdótica por los avances en el tratamiento de la patología tiroidea, sin embargo, remarcando

que la medicina interna lleva décadas describiendo síntomas psicóticos y manía derivados del hipotiroidismo⁵⁷. Lo anterior no sólo es cierto para los cuadros graves de hipotiroidismo, sino que se ha descrito que el paciente con hipotiroidismo subclínico también puede presentar alteraciones cognitivas e incluso síntomas psicóticos⁵⁸.

Sirva este modelo fisiopatológico para discutir el último de nuestros resultados que reveló que mientras más años de duración en el padecimiento tienen los pacientes, se tendía a tener valores más altos de TSH. La mayoría de los reportes de “locura mixedematosa” hacen notar que los síntomas psicóticos y la agitación suelen precederse por meses o años de libre evolución del hipotiroidismo, razón por la cual es un cuadro cada vez menos frecuente, pero que puede aportar a la comprensión de la razón por la que en nuestro estudio los pacientes con mayor duración de su padecimiento hasta el inicio de la atención presentaban valores más altos de TSH⁵⁹.

Conclusiones

- En nuestro estudio se observó una correlación leve pero significativa entre el nivel de TSH y el número de episodios de elevación del estado de ánimo. Mientras más episodios de elevación del estado de ánimo se habían presentado los pacientes tuvieron un mayor nivel sérico de TSH, observándose un pico importante en un nivel de 6, es decir, sin contar incluso a los valores extremos. Debe recordarse que nuestra población no se encontraba en tratamiento con litio al menos un año antes de la determinación del perfil tiroideo y el grueso de nuestra muestra contó con características bioquímicas de eutiroidismo (media de TSH de 2.7). Apoyándonos en literatura preexistente consideramos que esto replica en la población mestiza mexicana los hallazgos de grupos de trabajo previos sobre una tendencia en pacientes con trastorno bipolar a presentar elevación del ánimo conforme se incrementan los valores de la TSH, incluso aunque este incremento quede en rangos de normalidad.
- Finalmente, en nuestro estudio los pacientes con mayor duración de su padecimiento hasta el inicio de la atención presentaban valores más altos de TSH, correlación leve que también resultó significativa.

- Lo anterior sugiere una fisiopatología compartida por ciertos cuadros de distiroidismo y los trastornos afectivos o en su defecto una comorbilidad frecuente que resulta sindémica, razón por la cual nuestro estudio nos permite subrayar la evidente relevancia de que la determinación (y potencial normalización) del perfil tiroideo sea una parte esencial de la valoración inicial del trastorno bipolar, así como de su seguimiento a largo plazo.

Referencias

1. Zivanovic, O., & Nedic, A. (2012). *Kraepelin's concept of manic-depressive insanity: One hundred years later*. *Journal of Affective Disorders*, *137*(1-3), 15–24. doi: 10.1016/j.jad.2011.03.032
2. Haustgen, T., & Akiskal, H. (2006). *French antecedents of "contemporary" concepts in the American Psychiatric Association's classification of bipolar (mood) disorders*. *Journal of Affective Disorders*, *96*(3), 149–163. doi: 10.1016/j.jad.2006.09.014
3. Sperry, S. H., & Kwapil, T. R. (2017). *What can daily life assessment tell us about the bipolar spectrum?* *Psychiatry Research*, *252*, 51–56. doi: 10.1016/j.psychres.2017.02.045
4. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.
5. World Health Organization. (2018). *International statistical classification of diseases and related health problems* (11th Revision). Retrieved from <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
6. Akiskal, H. S., Bourgeois, M. L., Angst, J., Post, R., Möller, H.-J., & Hirschfeld, R. (2000). *Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders*. *Journal of Affective Disorders*, *59*, S5–S30. doi:10.1016/s0165-0327(00)00203-2
7. Dumlu, K., Orhon, Z., Özerdem, A., Tural, Ü., Ulaş, H., & Tunca, Z. (2011). *Treatment-induced manic switch in the course of unipolar depression can predict bipolarity: Cluster analysis-based evidence*. *Journal of Affective Disorders*, *134*(1-3), 91–101. doi: 10.1016/j.jad.2011.06.019
8. Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., ... Aboyans, V. (2012). *Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010:*

a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380(9859), 2163–2196. doi:10.1016/s0140-6736(12)61729-2

9. MEDINA-MORA, M. E., BORGES, G., LARA, C., BENJET, C., BLANCO, J., FLEIZ, C., ... ZAMBRANO, J. (2005). *Prevalence, service use, and demographic correlates of 12-month DSM-IV psychiatric disorders in Mexico: results from the Mexican National Comorbidity Survey. Psychological Medicine*, 35(12), 1773. doi:10.1017/s0033291705005672

10. Howes, O. D., Lim, S., Theologos, G., Yung, A. R., Goodwin, G. M., & McGuire, P. (2010). *A comprehensive review and model of putative prodromal features of bipolar affective disorder. Psychological Medicine*, 41(08), 1567–1577. doi:10.1017/s0033291710001790

11. Daban, C., Vieta, E., Mackin, P., & Young, A. H. (2005). *Hypothalamic-pituitary-adrenal Axis and Bipolar Disorder. Psychiatric Clinics of North America*, 28(2), 469–480. doi: 10.1016/j.psc.2005.01.005

12. Brent, G. A. (Ed.). (2010). *Thyroid Function Testing. Endocrine Updates*. doi:10.1007/978-1-4419-1485-9

13. Hennemann, G., Docter, R., Friesema, E. C. H., de Jong, M., Krenning, E. P., & Visser, T. J. (2001). *Plasma Membrane Transport of Thyroid Hormones and Its Role in Thyroid Hormone Metabolism and Bioavailability. Endocrine Reviews*, 22(4), 451–476. doi:10.1210/edrv.22.4.0435

14. Campos-Barros, A., Hoell, T., Musa, A., Sampaolo, S., Stoltenburg, G., Pinna, G., ... Baumgartner, A. (1996). *Phenolic and tyrosyl ring iodothyronine deiodination and thyroid hormone concentrations in the human central nervous system. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(6), 2179–2185. doi:10.1210/jcem.81.6.8964848

15. Bernal, J. (2002). *Action of thyroid hormone in brain. Journal of Endocrinological Investigation*, 25(3), 268–288. doi:10.1007/bf03344003

16. Köhrle, J. (1999). *Local activation and inactivation of thyroid hormones: the deiodinase family. Molecular and Cellular Endocrinology*, 151(1-2), 103–119. doi:10.1016/s0303-7207(99)00040-4

17. Schneider, M. J., Fiering, S. N., Pallud, S. E., Parlow, A. F., St. Germain, D. L., & Galton, V. A. (2001). *Targeted Disruption of the Type 2 Selenodeiodinase Gene (DIO2) Results in a Phenotype of*

Pituitary Resistance to T4. Molecular Endocrinology, 15(12), 2137–2148. doi: 10.1210/mend.15.12.0740

18. Kester, M. H. A., Martinez de Mena, R., Obregon, M. J., Marinkovic, D., Howatson, A., Visser, T. J., ... Morreale de Escobar, G. (2004). *Iodothyronine Levels in the Human Developing Brain: Major Regulatory Roles of Iodothyronine Deiodinases in Different Areas. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 89(7), 3117–3128. doi:10.1210/jc.2003-031832*

19. Cheng, S.-Y., Leonard, J. L., & Davis, P. J. (2010). *Molecular Aspects of Thyroid Hormone Actions. Endocrine Reviews, 31(2), 139–170. doi:10.1210/er.2009-0007*

20. Friesema, E. C. H., Jansen, J., & Visser, T. (2005). *Thyroid hormone transporters. Biochemical Society Transactions, 33(1), 228–232. doi:10.1042/bst0330228*

21. Visser, W. E., Friesema, E. C. H., Jansen, J., & Visser, T. J. (2008). *Thyroid hormone transport in and out of cells. Trends in Endocrinology & Metabolism, 19(2), 50–56. doi: 10.1016/j.tem.2007.11.003*

22. Alkemade, A., Friesema, E. C., Kuiper, G. G., Wiersinga, W. M., Swaab, D. F., Visser, T. J., & Fliers, E. (2006). *Novel neuroanatomical pathways for thyroid hormone action in the human anterior pituitary. European Journal of Endocrinology, 154(3), 491–500. doi:10.1530/eje.1.02111*

23. Kato, T. A., Myint, A. M., Steiner, J., eds. (2017). *Minding Glial Cells in the Novel Understandings of Mental Illness. Lausanne: Frontiers Media. doi: 10.3389/978-2-88945-157-9*

24. Dezonne, R. S., Lima, F. R. S., Trentin, A. G., & Gomes, F. C. (2015). *Thyroid Hormone and Astroglia: Endocrine Control of the Neural Environment. Journal of Neuroendocrinology, 27(6), 435–445. doi:10.1111/jne.12283*

25. Noda, M. (2015). *Possible role of glial cells in the relationship between thyroid dysfunction and mental disorders. Frontiers in Cellular Neuroscience, 9. doi:10.3389/fncel.2015.00194*

26. Chakrabarti, S. (2011). *Thyroid Functions and Bipolar Affective Disorder. Journal of Thyroid Research, 2011, 1–13. doi:10.4061/2011/306367*

27. Bauer, M., Goetz, T., Glenn, T., & Whybrow, P. C. (2008). *The Thyroid-Brain Interaction in Thyroid Disorders and Mood Disorders. Journal of Neuroendocrinology, 20(10), 1101–1114. doi:10.1111/j.1365-2826.2008.01774.x*

28. Cowdry, R. W. (1983). *Thyroid Abnormalities Associated With Rapid-Cycling Bipolar Illness*. *Archives of General Psychiatry*, 40(4), 414. doi:10.1001/archpsyc.1983.01790040068010
29. Gyulai, L., Bauer, M., Bauer, M. S., García-España, F., Cnaan, A., & Whybrow, P. C. (2003). *Thyroid hypofunction in patients with rapid-cycling bipolar disorder after lithium challenge*. *Biological Psychiatry*, 53(10), 899–905. doi:10.1016/s0006-3223(02)01573-1
30. Boukouaci, W., Oliveira, J., Etain, B., Bennabi, M., Mariaselvam, C., Hamdani, N., ... Tamouza, R. (2018). *Association between CRP genetic diversity and bipolar disorder comorbid complications*. *International Journal of Bipolar Disorders*, 6(1). doi:10.1186/s40345-017-0109-1
31. Barbuti, M., Carvalho, A. F., Köhler, C. A., Murru, A., Verdolini, N., Guiso, G., ... Pacchiarotti, I. (2017). *Thyroid autoimmunity in bipolar disorder: A systematic review*. *Journal of Affective Disorders*, 221, 97–106. doi: 10.1016/j.jad.2017.06.019
32. Cassidy, F., Ahearn, E., & Carroll, B. (2002). *Thyroid function in mixed and pure manic episodes*. *Bipolar Disorders*, 4(6), 393–397. doi:10.1034/j.1399-5618.2002.01214.x
33. Wysokiński, A., & Kłoszewska, I. (2014). *Level of Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) in Patients with Acute Schizophrenia, Unipolar Depression or Bipolar Disorder*. *Neurochemical Research*, 39(7), 1245–1253. doi:10.1007/s11064-014-1305-3
34. Amann, B. L., Radua, J., Wunsch, C., König, B., & Simhandl, C. (2017). *Psychiatric and physical comorbidities and their impact on the course of bipolar disorder: A prospective, naturalistic 4-year follow-up study*. *Bipolar Disorders*, 19(3), 225–234. doi:10.1111/bdi.12495
35. Nunes, C. S., Maes, M., Roomruangwong, C., Moraes, J. B., Bonifacio, K. L., Vargas, H. O., ... Nunes, S. O. V. (2018). *Lowered quality of life in mood disorders is associated with increased neuro-oxidative stress and basal thyroid-stimulating hormone levels and use of anticonvulsant mood stabilizers*. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 24(4), 869–878. doi:10.1111/jep.12918
36. Aguglia A, Solano P, Giacomini G, Caprino M, Conigliaro C, Romano M, Aguglia E, Serafini G and Amore M (2019) *The Association Between Dyslipidemia and Lethality of Suicide Attempts: A Case-Control Study*. *Front. Psychiatry* 10:70. doi: 10.3389/fpsy.2019.00070

37. Teumer, A., Chaker, L., Groeneweg, S., Li, Y., Di Munno, C., ... Ahluwalia, T. S. (2018). *Genome-wide analyses identify a role for SLC17A4 and AADAT in thyroid hormone regulation. Nature Communications, 9(1)*. doi: 10.1038/s41467-018-06356-1
38. Fritz, Kristina; Russell, Alex M T; Allwang, Christine; Kuiper, Sandy; Lampe, Lisa; Malhi, Gin S (2017). *Is a delay in the diagnosis of bipolar disorder inevitable? Bipolar Disorders, (), – . doi:10.1111/bdi.12499*
39. Karanti, Alina; Bobeck, Christian; Osterman, Maja; Kardell, Mathias; Tidemalm, Dag; Runeson, Bo; Lichtenstein, Paul; Landén, Mikael (2015). *Gender differences in the treatment of patients with bipolar disorder: A study of 7354 patients. Journal of Affective Disorders, 174(), 303–309*. doi: 10.1016/j.jad.2014.11.058
40. Dinesh Bhugra; Gene R Flick (2005). *Pathways to care for patients with bipolar disorder. Bipolar Disorders, 7(3), 236–245*. doi:10.1111/j.1399-5618.2005.00202.x
41. Joslyn, Cassandra; Hawes, David J; Hunt, Caroline; Mitchell, Philip B (2016). *Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review. Bipolar Disorders, (), – . doi:10.1111/bdi.12419*
42. Dagani, J.; Signorini, G.; Niessen, O.; Bani, M.; Pastore, A.; de Girolamo, G.; Large, M. (2016). *Meta-Analysis of the Interval between the Onset and Management of Bipolar Disorder. The Canadian Journal of Psychiatry, (), 0706743716656607– . doi:10.1177/0706743716656607*
43. Tondo, Leonardo & Vázquez, Gustavo & Baldessarini, Ross. (2016). *Depression and Mania in Bipolar Disorder. Current neuropharmacology, 14*. doi:10.2174/1570159X14666160606210811.
44. Claire Daban; Francesc Colom; José Sánchez-Moreno; Margarita García-Amador; Eduard Vieta (2006). *Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder., 47(6), 0–437*. doi:10.1016/j.comppsy.2006.03.009
45. Burton, Cynthia Z; Ryan, Kelly A; Kamali, Masoud; Marshall, David F; Harrington, Gloria; McInnis, Melvin G; Tso, Ivy F (2017). *Psychosis in bipolar disorder: Does it represent a more “severe” illness? Bipolar Disorders, (), – . doi:10.1111/bdi.12527*

46. Fagiolini, Andrea; Coluccia, Anna; Maina, Giuseppe; Forgiione, Rocco N.; Goracci, Arianna; Cuomo, Alessandro; Young, Allan H. (2015). *Diagnosis, Epidemiology and Management of Mixed States in Bipolar Disorder*. *CNS Drugs*, 29(9), 725–740. doi:10.1007/s40263-015-0275-6
47. Sentissi, Othman; Popovic, Dina; Moeglin, Clotilde; Stukalin, Yelena B.; Mosheva, Mariella; Serretti, Alessandro; Souery, Daniel (2019). *Predominant polarity in bipolar disorder patients: the COPE bipolar sample*. *Journal of Affective Disorders*, (), S0165032718315738–. doi:10.1016/j.jad.2019.02.053
48. BRABANT, G.; PRANK, K.; RANFT, U.; SCHUERMEYER, Th.; WAGNER, T. O. F.; HAUSER, H.; KUMMER, B.; FEISTNER, H.; HESCH, R. D.; MÜHLEN, A. VON ZUR (1990). *Physiological Regulation of Circadian and Pulsatile Thyrotropin Secretion in Normal Man and Woman**. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 70(2), 403–409. doi:10.1210/jcem-70-2-403
49. Barbesino, Giuseppe (2010). *Drugs Affecting Thyroid Function*. *Thyroid*, 20(7), 763–770. doi:10.1089/thy.2010.1635
50. Ehrenkranz, Joel; Bach, Phillip Robert; Snow, Gregory L.; Schneider, Alison; Lee, Jo Lynn; Ilstrup, Sarah; Bennett, Sterling T.; Benvenga, Salvatore (2015). *Circadian and Circannual Rhythms in Thyroid Hormones: Determining the TSH and Free T4 Reference Intervals Based Upon Time of Day, Age, and Sex*. *Thyroid*, (), 150610053548004–. doi:10.1089/thy.2014.0589
51. Sami, Musa; Khan, Hina; Nilforooshan, Ramin (2015). *Late onset mania as an organic syndrome: A review of case reports in the literature*. *Journal of Affective Disorders*, 188(), 226–231. doi: 10.1016/j.jad.2015.08.027
52. Buoli, M., Cesana, B. M., Fagiolini, A., Albert, U., Maina, G., ... de Bartolomeis, A. (2020). *Which factors delay treatment in bipolar disorder? A nationwide study focused on duration of untreated illness*. *Early Intervention in Psychiatry*. doi:10.1111/eip.13051
53. Placidi, G.P.A.; Boldrini, M.; Patronelli, A.; Fiore, E.; Chiovato, L.; Perugi, G.; Marazziti, D. (1998). *Prevalence of Psychiatric Disorders in Thyroid Diseased Patients*. *Neuropsychobiology*, 38(4), 222–225. doi:10.1159/000026545
54. Rosenblat, Joshua; McIntyre, Roger (2017). *Bipolar Disorder and Immune Dysfunction: Epidemiological Findings, Proposed Pathophysiology and Clinical Implications*. *Brain Sciences*, 7(12), 144–. doi:10.3390/brainsci7110144

55. Han Y, Zhang H, Huang T, Wang F, Zhu Y. (2021). *A retrospective study of pituitary-thyroid interaction in patients with first episode of bipolar disorder type I in Mania State. Medicine.* doi:10.1097/MD.00000000000024645
56. Delvecchio, G.; Altamura, A.C.; Soares, J.C.; Brambilla, P. (2017). *Pituitary gland in Bipolar Disorder and Major Depression: Evidence from structural MRI studies. Journal of Affective Disorders, (), S0165032716323229–.* doi: 10.1016/j.jad.2017.03.066
57. Morosán Allo, Yanina J.; Rosmarin, Melanie; Urrutia, Agustina; Faingold, Maria Cristina; Musso, Carla; Brenta, Gabriela (2015). *Myxedema madness complicating postoperative follow-up of thyroid cancer. Archives of Endocrinology and Metabolism, 59(4), 359–364.* doi:10.1590/2359-3997000000090
58. Jon A Lehrmann*; Shaili Jain (2002). *Myxedema psychosis with grade II hypothyroidism. General Hospital Psychiatry, 24(4), 275–277.* doi:10.1016/s0163-8343(02)00190-1
59. Heinrich TW, Grahm G. (2003). *Hypothyroidism Presenting as Psychosis: Myxedema Madness Revisited. Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* Dec;5(6):260-266. doi:10.4088/pcc.v05n0603.

Bibliografía

1. Yildiz, A., Ruiz, P., & Nemeroff, C. (2015). *The Bipolar Book: History, Neurobiology, and Treatment.* Oxford, UK: Oxford University Press.
2. Boland, R. J., Verduin, M. L., & Ruiz, P. (2021). *Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry* (Twelfth edition.). Philadelphia: Wolters Kluwer.