

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL



HOSPITAL PSIQUIÁTRICO INFANTIL “DR. JUAN N. NAVARRO”

TESIS:

Función Tiroidea en Adolescentes con Esquizofrenia en el
Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN PSIQUIATRÍA INFANTIL Y DE LA ADOLESCENCIA
PRESENTA:

Gilberto Medina Hernández

TUTORA:

Dra. Rosa Elena Ulloa Flores

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2014.



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.

RESUMEN

Antecedentes: Las alteraciones de la función tiroidea usualmente se asocian con los trastornos afectivos, mientras que la relación con la psicosis es poco abordada. Es frecuente que los pacientes con esquizofrenia cursen con anormalidades (transitorias, incidentales o establecidas) en el perfil tiroideo en un mayor porcentaje al de la población general. Estudios específicos en el espectro de la esquizofrenia y función tiroidea son escasos, en México casi nulos y en la población adolescente no hay estudios descritos. **Objetivo:** Describir los patrones del perfil hormonal tiroideo en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme en el Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”. **Material y Método:** Se reclutaron a pacientes usuarios del hospital. Se realizó una exploración física completa, aplicación de la entrevista MINI KID, escala PANSS, MCCB y determinación de TSH, T4, FT4 y T3. Dos citas de seguimiento a los 3 y 6 meses; realizando los mismos parámetros excepto MINI KID. **Resultados:** 43 pacientes fueron reclutados. Edad media de 15.18 años (DE = 1.32), de los cuales 74.42% cursaban su primer episodio psicótico, 46.51% cursaban con esquizofrenia paranoide, el resto otros tipos de esquizofrenia. Los valores promedios de las pruebas de la función tiroidea se encontraron en límites normales. Las alteraciones más frecuentes fueron un aumento de la T3, TSH y FT4. Se observaron diferencias significativas en el tercer mes de tratamiento. Las pruebas de funcionamiento tiroideo que se correlacionan con otras variables a lo largo del seguimiento fueron la TSH con PANSS ($p = 0.004$), memoria de trabajo ($p = 0.02$), aprendizaje visual ($p = 0.034$) y con razonamiento-resolución de problemas ($p = 0.018$); la FT4 con PANSS ($p = 0.018$) e IMC ($p = 0.012$). El uso de clozapina en el mes 3 era un predictor de incremento en alteraciones tiroideas (RM = 3.52).

Conclusiones: Es el primer seguimiento estandarizado de las pruebas de funcionamiento tiroideo en pacientes con esquizofrenia de inicio temprano. Se encontró mayor alteración en la función tiroidea (TSH y T3) en población adolescente con esquizofrenia comparada con población general. Se correlacionó la función tiroidea con pruebas cognitivas específicas para pacientes con esquizofrenia y con el IMC.

Palabras clave: Childhood schizophrenia, Schizophreniform disorder, Thyroid diseases, Antipsychotic drugs, Cognitive Impairment, Overweight, Obesity.

Índice

	Página
1	Introducción..... 4
2	Marco Teórico..... 5-14
3	Planteamiento del Problema..... 14
4	Justificación..... 15
5	Hipótesis..... 15
6	Objetivo general y específicos..... 16
7	Material y Métodos
	7.1 Tipo de diseño..... 16
	7.2 Población y/o muestra..... 16
	7.3-7.5 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación..... 17-18
	7.6 Procedimiento y Cronograma..... 18
	7.7 Variables..... 19
	7.8 Instrumentos de medición..... 19-22
	7.9 Análisis estadístico..... 22
	7.10 Consideraciones éticas..... 22
8	Resultados..... 23-26
9	Discusión..... 27-31
10	Conclusiones, limitaciones y recomendaciones
	10.1 Conclusiones..... 32
	10.2 Limitaciones..... 32
	10.3 Recomendaciones..... 33
11	Referencias..... 33-42

Índice (<i>continúa</i>)	Página
12 Anexos	
Anexo 1. MINI KID.....	43-44
Anexo 2. Escala de Síntomas Positivos y Negativos para Esquizofrenia.....	45-46
Anexo 3. Carta Consentimiento y Asentimiento Informado...	47-52
Anexo 4. Aprobación del Comité de Investigación del protocolo de Tesis.....	53
Anexo 5. Aprobación del Comité de Investigación del protocolo ACER.....	54
Anexo 6. Aprobación del Comité de Ética en Investigación del protocolo ACER.....	55

1. Introducción.

Los trastornos de la función tiroidea se han identificado sintomatológicamente desde la medicina grecoromana, siendo hasta el siglo XX que se documentan de manera formal e incluso entre los pacientes con enfermedad psiquiátrica. El avance científico ha ocasionado que algunos resultados de investigaciones más que dilucidar la problemática, hayan causado mayor incertidumbre por los resultados contradictorios o poco concluyentes, esto a su vez ha ocasionado cierto desinterés por la Psiconeuroinmunología emergente de los años 60, explotada entre los años 70 y 80, finalmente olvidada a finales de los 90.

Por lo anterior se ha dificultado el abordaje de la patología tiroidea, la patología psiquiátrica y su interacción. Existe un pobre conocimiento adquirido en cuanto a esta asociación se refiere pese a que existen estudios importantes en el área, donde se ha demostrado una asociación importante en cuanto a la patología tiroidea y los trastornos del afecto, sin embargo la relación existente con la psicosis es poco comprendida, puesto que los estudios realizados en su mayoría han sido con muestras de población pequeñas (alrededor de cien) y en pacientes quienes cursan con esquizofrenia crónica. Casi en su totalidad en población adulta.

El estudio de la psicopatología de la esquizofrenia no solo brinda mejor comprensión de la problemática sino también mejores estrategias de manejo y abordaje terapéutico para su atención. Es importante que ante el ejercicio de una medicina actualmente propuesta como transdisciplinaria (más allá de la multidisciplinaria) podremos comprender mejor la amplia expresión de la psicopatología de manera integral y poder brindarle al paciente el mejor manejo en cuanto a prevención, diagnóstico, tratamiento oportuno y rehabilitación.

El principal objetivo de realizar este estudio es el de acercarnos a la descripción de los patrones de pruebas básicas de funcionamiento tiroideo entre pacientes con esquizofrenia de inicio temprano (adolescencia) o trastorno esquizofreniforme (DSM IV-TR) y poder describir la severidad de la psicopatología presente en este grupo de pacientes.

2. Marco teórico.

La relación estrecha entre la mente y el cuerpo se ha reconocido desde la medicina clásica, sus representantes Hipócrates, Aristóteles y Galeno. En el siglo XIX surge la separación de la mente y cuerpo derivado de las teorías de Newton, Descartes y Darwin. Para el siglo XX, Walter Cannon acuña el término homeostasis (1929), donde el cuerpo tiende a mantener constantes las funciones corporales a pesar de inducir considerables cambios experimentales. Surgen entonces dos escuelas en el estudio de mente y cerebro: La Medicina Psicosomática de Franz Alexander (1939), que menciona la inseparabilidad mente-cuerpo, la influencia de las emociones en el cuerpo y asocia las enfermedades a ciertas emociones. Y la escuela derivada de Hans Selye (1936) quien formula el síndrome general de adaptación, introduciendo el concepto de estrés; el estrés prolongado produce reacciones internas que afectan a diversas partes corporales ¹.

En la Unión Soviética, Metal'nikov y Chorine (1926-1928) basándose en los experimentos de I.P. Pavlov, estudiaron la respuesta inmunológica condicionada en los conejillos de indias ante estrés. Considerándoseles así como los precursores en la investigación científica psiconeuroinmunológica ².

Korneva en 1963, demuestra que el cerebro está rodeado de un sistema inmunoregulador ³. Los estudios del estadounidense G.F. Solomon, demostraron que el SNC modula una respuesta inmune al estudiar las relaciones entre estrés, emociones, inmunodeficiencias y enfermedades físicas - psíquicas. Junto con R. Moss define la Psicoimmunología ^{4,5}.

Ader y Cohen en 1975 acuña el término psiconeuroinmunología, al demostrar que produciendo una señal aversiva a través del sistema nervioso (sentido del gusto) condicionaba las respuestas del sistema inmune ⁶. Dos años después Besedovsky et al. observaron que la estimulación antigénica activa al eje hipotalámico-hipofisario-adrenal ⁷.

Ader, Cohen y Felten, editan el libro *Psychoneuroimmunology* en 1981, donde se comenta la relación estrecha entre cerebro y sistema inmune como un sistema integrado de defensa. C. Pert descubre en los 70 y 80, los neuropéptidos, encontrados tanto en el sistema inmune como en el cerebro, funcionando como el "sustrato de

enlace” de ambos sistemas. Para 1985 se publica *Foundations of Psychoneuroimmunology*, al recopilarse diversos trabajos ^{8,9}.

Es así como nos situamos en la época actual en el desarrollo de la enfermedad mental mediada por factores inmunohormonales y la íntima relación en la que sucede, en un sustrato actual, retomando la Psiconeuroinmunología con métodos más recientes de evaluación. Es de especial interés la función tiroidea y su relación en la psicopatología, en especial la psicosis en la población adolescente.

La función tiroidea.

La fisiología del eje Hipotálamo-Hipófisis-Tiroides (HHT) describe que la glándula pituitaria anterior, bajo la influencia de la hormona hipotalámica liberadora de tirotrópina (TRH), produce hormona estimulante tiroidea (Tirotrópina; TSH), al fijarse específicamente a los receptores de la membrana hipofisaria y activar el sistema adenilciclase y producir una exocitosis de los gránulos que contienen TSH. La TSH, que está compuesta por dos subunidades alfa y beta, activa a su vez el sistema adenilciclase al unirse a sus receptores de la glándula tiroides y regula la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas tetrayodotironina (T4) y triyodotironina (T3) a la circulación periférica ¹⁰.

La síntesis de hormonas tiroideas en la glándula tiroides se realiza siguiendo varias etapas: atrapamiento del yodo, síntesis de tiroglobulina, organificación del yoduro e hidrólisis de la tiroglobulina. La tiroglobulina (TG) es la proteína precursora y de almacenaje de la síntesis de hormonas tiroideas dentro de la glándula tiroides ¹¹. T4 principalmente circula unida a proteínas plasmáticas denominada transtirretina (TTR; globulina de unión a tiroxina), albúmina y lipoproteínas ¹².

En el eje HHT existe un mecanismo de retroalimentación autorregulado. Tanto T3 y T4 séricas como sus fracciones libres ejercen un efecto de retroalimentación inhibitoria sobre la secreción hipofisaria de TSH y sobre la liberación de TSH mediada por la TRH hipotalámica. Cuando se produce un hipotiroidismo primario y disminuyen las concentraciones séricas de T3 y T4, se eleva secundariamente la tasa plasmática de TSH al perderse la acción inhibitoria de las hormonas tiroideas ¹⁰. Luego entonces es crucial el papel del receptor de TSH en el eje HHT; como regulador importante de la

función tiroidea al controlar el número de tirocitos y la síntesis-secreción de hormonas tiroideas ¹³. Por lo tanto el metabolismo de las hormonas tiroideas está ligado al propio mecanismo de acción a nivel de la transcripción ¹¹.

La tiroides tiene su propio mecanismo de autorregulación, el cual limita la cantidad de yodo que capta y la cantidad de hormona tiroidea que sintetiza, la secreción hormonal se mantiene sin variaciones, como ejemplo, ante situaciones de aumento súbito en la disponibilidad de yodo circulante ¹⁴.

La hormona metabólicamente activa es la T3, mediante la conversión de la T4 por la actividad de la 5'deiodinasa tipo I en los tejidos periféricos (riñón e hígado). A diferencia de otros órganos, el cerebro puede tomar la T4 y deiodinarla. El cerebro obtiene T4 mediante la TTR, donde T4 es convertida a T3 mediante la acción de la 5'deiodinasa tipo II (específica del córtex y la glándula pituitaria), por lo tanto en el cerebro la T3 se autorregula y los indicadores periféricos no reflejan la actividad tiroidea en sistema nervioso central de manera directa ^{10, 11}. La deiodinasa tipo I y II tienen distinta regulación para proteger al cerebro de exceso o deficiencia de T3, en el hipotiroidismo la deiodinasa tipo I es regulada a la baja, mientras que la tipo II es regulada a la alza y sucede lo opuesto en hipertiroidismo ¹¹.

La T4 libre (FT4) y la T3 libre (FT3) son las formas metabólicas activas y son los mejores indicadores del estado de las hormonas tiroideas circulantes. La FT4 se aproxima al 0.02% de la T4 total y la FT3 al 0.3% de la T3 total ¹⁰.

Desde 1975 se ha propuesto que la valoración de la función tiroidea debe incluir la determinación de TSH, debido a que se ha comprobado una mejor evaluación del cuadro clínico y se ha demostrado su utilidad como marcador de la respuesta farmacobiológica ¹⁵. Además es insuficiente asociarla a T4 exclusivamente, debe incluirse T3 para realizar una valoración certera ¹⁶.

En una cohorte prospectiva (n = 121,052) donde el rango de edad era amplio (0.5-16 años) se intentó describir la historia natural de la función tiroidea a lo largo de 5 años, determinando la evolución de los pacientes con TSH anormal inicial e identificar al grupo de riesgo para el posterior desarrollo de disfunción tiroidea. Inicialmente el 96.5% de los pacientes tenían TSH normal, 3.3% alta y 0.2% baja; el 73.6% y 78.9% de los que tenían TSH elevada y baja respectivamente se normalizaron al año. Se

determinó un factor predictivo de TSH inicial mayor a 7.5 mIU/L ($p < 0.014$) para continuar con TSH anormal a lo largo de la vida, en particular en niñas ($p < 0.047$)¹⁷.

Las hormonas tiroideas son necesarias para la regulación del metabolismo en todos los tejidos a lo largo de la vida, en especial entre los niños y adolescentes juegan un papel crucial como reguladores del crecimiento, desarrollo óseo, pubertad y metabolismo^{17, 18}.

Alteraciones de la función tiroidea.

El conjunto de los parámetros TSH, T3, FT4 y T4 nos estiman los patrones de resultados en cuadros clínicos característicos. Las concentraciones elevadas de FT4 se encuentran en el hipertiroidismo, mientras que bajas en el hipotiroidismo¹⁰.

Los síntomas y signos del hipertiroidismo incluyen aumento del apetito, pérdida de peso, palpitaciones, taquicardia, aumento de la peristalsis, alteraciones menstruales, debilidad muscular por catabolismo proteico, incapacidad de cerrar párpados, disminución del parpadeo e hiperreflexia, dolor en región tiroidea (tiroiditis). Los síntomas y signos del hipotiroidismo se presentan usualmente cuando TSH sobrepasa los 8-12 mIU/L e incluyen baja energía, cambios de apetito y sueño, pobre concentración, apatía, latencia de respuesta prolongada, intolerancia al frío, constipación, calambres, parestesias, alteraciones menstruales (amenorrea o menorragia), disnea, mareo, síncope, bajo apetito, aumento de peso, cabello delgado y quebradizo, voz ronca, disminución de reflejos osteotendinosos, bradicardia, cardiomegalia, complejos de bajo voltaje en electrocargiograma, niveles de colesterol y triglicéridos elevados¹⁰.

El hipotiroidismo subclínico, es un apartado especial, puesto que llega a ser hasta del 8%. Por definición, no produce los datos clínicos del hipotiroidismo, aunque se han observado síntomas somáticos sutiles, deficiencias cognitivas y cambios de humor. Pueden incluirse síntomas como piel seca, intolerancia al frío, fatiga, alteraciones en el metabolismo lipídico, función cardiaca, bajos puntajes en pruebas de memoria y altos puntajes en escalas de ansiedad y depresión; síntomas que mejoran con el tratamiento sustitutivo. Aproximadamente 5-15% de los pacientes progresan a un hipotiroidismo franco. Si se combina con anticuerpos antitiroideos tienen riesgo de progresar a

hipotiroidismo en el 80% en 4 años ¹⁰. Es controversial el tratamiento farmacológico, se sugiere una monitorización anual y tratamiento en caso de tener TSH mayor a 10 mIU/L y/o sintomatología asociada ¹⁶.

En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición reportada en el año 2006 señaló que el eutiroidismo debe delimitarse por valores de TSH entre 0.45 y 4.5 mIU/L. La media del valor de TSH en mexicanos es de 2.4 mIU/L. En adolescentes la TSH suele estar elevada hasta en el 8%; mientras que el 2% presenta hipertiroidismo ¹⁶.

Alteraciones tiroideas y esquizofrenia.

Diversos estudios que han evaluado la función tiroidea en pacientes psiquiátricos, han demostrado que a la admisión hospitalaria se pueden presentar una función tanto aumentada como disminuida. Entre un 20 al 27% de los pacientes pueden tener una T4 total fuera del rango normal ^{19, 20, 21}. Estos cambios son frecuentemente normalizados con la mejoría de la condición psiquiátrica, usualmente entre 5 y 10 días ²².

La asociación entre alteraciones tiroideas y esquizofrenia fue descrita en 1965, cuando se reportó el tratamiento exitoso de algunas formas de catatonía con la administración de dosis altas de hormonas tiroideas ²³. Posteriormente se sugirió la utilización de retos endocrinológicos, como la disminución de TSH secundaria a la aplicación de TRH, en el diagnóstico diferencial de la esquizofrenia ²⁴.

Se ha intentado determinar la prevalencia de la función tiroidea anormal y la autoinmunidad tiroidea en una muestra amplia de pacientes con esquizofrenia crónica. Se realizó un estudio que incluía a 249 pacientes (136 masculinos y 113 femeninos), con una media de edad de 36 años (rango 16-58 años) y una media de hospitalización de 10 años (rango 1-30 años), los resultados de este estudio mostraron anticuerpos antitiroideos (TAb) en el 20% (mujeres 28% y hombres 14%); 40% de los sujetos tenía alteraciones en la función tiroidea, de los cuales 5% tenían TSH elevada y 17% TSH baja, se encontró que 23% de los pacientes con TSH normal presentaron niveles bajos de T3 ²⁵.

Un estudio más reciente examinó las pruebas tiroideas de pacientes con cuadros agudos mostró que los niveles séricos de T4 fueron elevados, mientras que las

mediciones de T3 y TSH fueron normales. Los niveles de T4 demostraron una correlación positiva entre la severidad de la enfermedad y el grado de respuesta al tratamiento antipsicótico; al encontrar un decremento de las concentraciones séricas de T4 en las primeras 4 semanas de tratamiento. Mientras que no se encontraron anormalidades en las concentraciones séricas de los pacientes en remisión o con esquizofrenia residual. Por lo tanto las concentraciones séricas de T4 pueden ser específicas de la esquizofrenia agudizada ²⁶.

En otro estudio se corroboró que la T4 puede ser un marcador estable de una esquizofrenia tipo agudizada, independientemente de uso previo o no de antipsicóticos. No encontrado con otras hormonas del eje HHT ²⁷.

Además de los síntomas positivos y negativos, la disfunción cognitiva en pacientes con esquizofrenia es una característica clínica. Si bien no existen estudios que correlacionen la función cognitiva y la función tiroidea en pacientes con esquizofrenia, el efecto sobre la cognición ha sido ampliamente descrito en pacientes psicóticos ^{28, 29}.

La función tiroidea tiene implicaciones importantes en el neurodesarrollo y juegan un papel importante en la mielinización ^{17, 30}. Se ha reconocido claramente que el hipotiroidismo congénito está asociado a la discapacidad intelectual y al retraso en la mielinización ³⁰. Sin embargo la relación entre hipo/hipertiroidismo subclínico y la cognición en etapas posteriores de la vida, como la adolescencia, ha sido poco estudiada. En la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Estados Unidos (NHANES III) se revisaron los niveles séricos de TSH y T4 y se realizaron pruebas cognitivas que evaluaron aritmética, lectura, componente verbal y de ejecución a 1,327 adolescentes de 12 a 16 años. Se encontró hipotiroidismo subclínico en 1.7% e hipertiroidismo subclínico en 2.3% de los adolescentes y se reportó un menor funcionamiento cognitivo en los sujetos con hipertiroidismo subclínico. Es de llamar la atención que los pacientes con mejor ejecución y lectura fueron del grupo de hipotiroidismo subclínico a pesar del ajuste por sexo, edad y nivel socioeconómico ³¹.

Aunado a la función tiroidea alterada en la esquizofrenia, los antipsicóticos pueden modificar dicha función, efecto que ha sido ya descrito.

Existen diversos estudios que han demostrado que los antipsicóticos afectan la función tiroidea, los antipsicóticos típicos pueden ejercer un efecto en la función tiroidea de manera indirecta, mediante el antagonismo de los receptores dopaminérgicos en la vía tuberoinfundibular, al generar hiperprolactinemia. Esta vía dopaminérgica tiene un importante rol en la regulación de diversas hormonas pituitarias (incluida TRH), sin embargo los cambios en los niveles de TSH solo se ha encontrado en pacientes femeninos o pacientes con hipotiroidismo previo ³².

En un estudio con 50 pacientes se encontró que la perfenazina aumenta los niveles de T4 y yodo unido a proteínas en un periodo entre 8 y 50 meses ³³, posteriormente el aumento de la prolactina fue asociado a un incremento de TAb ($p < 0.039$), lo cual se asemeja a lo observado en pacientes con prolactinoma ^{34, 35}.

La clorpromazina ocasiona aumento en la absorción de yodo y disminución de su aclaramiento renal después de 6 semanas de tratamiento a una dosis de 300 a 1200 mg/d ³⁶. En un estudio se describió que en 75 pacientes la tioridazina y la clorpromazina disminuyeron la respuesta de TSH a la TRH probablemente suceda al inhibir receptores α -adrenérgicos ³⁷. (*Ver Tabla 1.*)

En el grupo de antipsicóticos atípicos, la amisulprida, quetiapina y clozapina han sido los más estudiados en cuanto a sus efectos tiroideos ³⁸.

La clozapina muestra un efecto similar al de la tioridazina, como lo ha documentado un estudio clínico donde 13 pacientes fueron tratados con 150 a 250 mg/d de clozapina resultando en un incremento de TSH, que se normalizó al cabo de 1 semana ³⁹.

Un estudio clínico controlado incluyó a 8 masculinos sanos a quienes se les administró amisulprida intravenosa y se demostró que tuvieron niveles de TSH significativamente mayores ($p < 0.01$) ⁴⁰. En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego a 32 pacientes con esquizofrenia se les dio amisulprida o flupentixol y se demostró un aumento significativo en la secreción de TSH en el grupo de amisulprida ⁴¹.

Kelly ⁴⁵ realizó un estudio prospectivo doble ciego, en donde un grupo de 30 pacientes con esquizofrenia, 10 tomaban quetiapina, 11 risperidona y 9 flufenazina, se demostró elevación significativa de los niveles de T4 después de 6 semanas de tratamiento en el grupo de quetiapina; mientras que los pacientes con risperidona y

flufenazina no presentaron cambio alguno en el perfil tiroideo ($p < 0.01$). Contrario a esto, los estudios de Correll et al. ⁴⁶ y De Hert et al. ⁴⁷ demostraron con mayor evidencia que la quetiapina disminuye los niveles de T4.

Los antipsicóticos atípicos pueden, de acuerdo a su antagonismo de receptores dopaminérgicos, causar una moderada interferencia en la respuesta de la TSH a la TRH, sin generar mayores alteraciones en la función tiroidea ³⁸. (Ver Tabla 1.)

Tabla 1. Efecto de los antipsicóticos en la función tiroidea.				
Estudio(s)	Fármaco(s)	Mecanismo(s)	Hallazgos de laboratorio	Hallazgos clínicos
Foldes 1959 ³⁹ ; Oltman 1963 ⁶³ ; Hennessy 1996 ²¹ ; Sauvage 1998 ⁴⁰ ; Poyraz 2008 ³⁴ ; Khalil 2011 ³⁸	Fenotiazinas	Inducción MHC tipo II; ↑ TTR; Hiperprolactinemia	Anticuerpos antitiroideos (↑); Antiperoxidasa tiroidea (↑) y Antitiroglobulina (↑); T4 (↑), Iodo unido a proteína (↑), FT4 (normal)	Estados autoinmunes tiroideos; Hipotiroidismo iatrogénico o tiroiditis
Blumberg 1969 ³⁶ ; Lamberg 1977 ³⁷ ;	Tioridazina y Clorpromazina	↑ absorción de iodo, ↓ aclaramiento renal, ↓ respuesta de TSH a TRH	TSH (↑)	-
Paunovic 1991 ⁴²	Clozapina	-	TSH (↑)	-

Tabla 1. Efecto de los antipsicóticos en la función tiroidea (<i>continuación</i>).				
Estudio(s)	Fármaco(s)	Mecanismo(s)	Hallazgos de laboratorio	Hallazgos clínicos
Wetzel 1994 ⁴³ ; Gründer 1999 ⁴⁴	Amisulprida	-	TSH (↑)	-
Feret 2000 ⁴¹ ; Kelly 2005 ⁴⁵ ; Correll 2006 ⁴⁶ ; De Hert 2011 ⁴⁷	Quetiapina	Competición en la glucuronidación	T4 (↑↓)	Hipotiroidismo

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad
TTR: Transtirretina
T4: Tiroxina
FT4: Tiroxina libre
TSH: Hormona estimulante de la tiroides
TRH: Hormona liberadora de tiotropina

Función tiroidea e Índice de Masa Corporal (IMC).

No se ha estudiado la función tiroidea y la variación de peso en pacientes con esquizofrenia. Sin embargo si se han hecho estudios donde relacionan estas variables.

Se han encontrado concentraciones elevadas de TSH de manera consistente entre los niños obesos comparados con individuos con peso normal para la edad^{48, 49, 50}. También se ha correlacionado el aumento progresivo de TSH y el aumento de peso en un periodo de 5 años⁵¹.

Del 10 al 23% de los niños obesos tienen TSH elevadas (entre 4 y 10 mIU/l), FT4 ligeramente elevada o normal y FT3 ligeramente elevada o normal^{52, 53, 54}, elevaciones

discretas que pueden obedecer a una respuesta adaptativa para aumentar el gasto energético ⁵⁵.

En estados de obesidad, el tejido adiposo secreta citocinas inflamatorias como TNF- α , IL-1 e IL-6 que se han asociado a síntomas sistémicos ⁵⁶, como la inhibición de la expresión de mRNA de los transportadores de sodio y la captura de yodo en los tirocitos, posiblemente contribuyendo al aumento compensatorio de TSH ⁵⁷.

También se ha sugerido una retroalimentación dañada debido a un número bajo de receptores T3 en hipotálamo (resistencia hormonal tiroidea) y una disminución en la actividad de la deiodinasa ⁵⁸, aunado a trastornos propios en el eje HHT ⁵⁹.

Se han reportado que existe una correlación inversa entre la FT4 y el índice de masa corporal (IMC), aun cuando los valores de FT4 permanecen en el rango normal. Se han propuesto diversos mecanismos por los que se altera la función tiroidea en sujetos obesos, el primero de ellos involucra el incremento en la actividad de la deiodinasa (como lo sugiere el incremento de la T3 total y la FT3 en algunos sujetos con obesidad), el segundo mecanismo involucra al proceso de homeostasis reportado en pacientes con obesidad, en el que existe un alta tasa de conversión de T4 a T3, lo que incrementa el metabolismo basal y el gasto energético total. El tercer mecanismo es la respuesta reducida de los adipocitos a la acción de TSH y hormonas tiroideas, lo que propicia aumento de T3 y FT3. Finalmente, una resistencia hormonal tiroidea; la leptina producida por los adipocitos promueve la conversión de T4 a T3 al alterar la actividad de la deiodinasa, función mitocondrial dañada y producción de pro-TRH mediada por leptina ⁶⁰. Se han considerado otros mecanismos como el hipotiroidismo subclínico (p. ej. Causado por deficiencia de yodo, tiroiditis autoinmune o mutaciones puntuales en el gen TSH-R) y trastornos funcionales en el eje HHT ⁶¹.

3. Planteamiento del problema.

¿Cuáles son las características del perfil tiroideo medido por TSH, T3, FT4 y T4 en la población adolescente quienes presentan diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme en el Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”?

4. Justificación.

Los pacientes con esquizofrenia cursan con pruebas de funcionamiento tiroideo alteradas en un porcentaje mayor al de la población general ^{19, 20, 21}. Las alteraciones pueden ser transitorias (reactivas al medicamento o al estrés del internamiento y/o síntomas agudos), incidentales (comorbilidad que es detectada en el estudio del paciente) o francamente establecidas, siendo necesario identificar estas últimas para darles un seguimiento oportuno. Además de las implicaciones metabólicas (hipotiroidismo o hipertiroidismo) existen alteraciones en la cognición ³¹ y en el IMC ⁵⁵, que modifican la calidad de vida de los pacientes con esquizofrenia y que merecen identificación para su atención.

Situar una correlación entre la función tiroidea, la cognición y la ganancia ponderal en pacientes con esquizofrenia es necesario para acercarnos a una mejor comprensión del padecimiento mental. Así, se requiere describir estas tres variables para un mejor entendimiento fisiopatológico y poder brindar un tratamiento integral al paciente adolescente. Las alteraciones de la función tiroidea son conocidas desde hace varios años, sin embargo clásicamente se han asociado a trastornos afectivos, mientras que la asociación con psicosis es poco abordada. Otros estudios solo han evaluado la cognición o la variación de peso sin correlacionarlos con la función tiroidea. Estudios específicos en el espectro de la esquizofrenia son escasos, en México casi nulos y más aún en la población adolescente donde no hay descritos estudios limitados a este grupo etáreo.

5. Hipótesis.

Si existen alteraciones en el perfil tiroideo (TSH, T3, FT4 y T4) en la población adolescente con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme, entonces la cognición y la expresión de los síntomas serán más severos en este subgrupo de pacientes, porque la función tiroidea está implicada en diversas funciones cognitivas y metabólicas, aunado a la edad de presentación de las alteraciones, puesto que impacta más en los adolescentes al encontrarse en una etapa de desarrollo previa a la adultez.

6. Objetivo general y específicos.

6.1 Objetivo General.

Describir los patrones del perfil hormonal tiroideo en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme en el Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro.

6.2 Objetivos Específicos.

1. Determinar los niveles de hormonas tiroideas TSH, T3, FT4 y T4 en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme.
2. Determinar el efecto del tratamiento antipsicótico en las hormonas tiroideas a 3 y 6 meses.
3. Correlacionar los niveles de hormonas tiroideas TSH, T3, FT4 y T4 con la psicopatología medida por la escala PANSS.
4. Correlacionar el índice de masa corporal (IMC) y los niveles de TSH, T3, FT4 y T4.
5. Correlacionar el funcionamiento cognitivo y los niveles de TSH, T3, FT4 y T4.
6. Determinar las variables predictoras de cambio en las hormonas tiroideas en estos pacientes.

7. Material y métodos.

7.1 Tipo de diseño.

Estudio Longitudinal, Descriptivo y Correlacional.

7.2 Población y/o muestra.

Determinación del tamaño muestral^{62, 63, 64}.

$$n = \frac{Za^2 * p * q}{d^2}$$

Donde:

n = tamaño de la muestra.

Za = 1.28 (ya que la seguridad es del 80%); Valor obtenido mediante niveles de confianza. Es un valor constante que, si no se tiene su valor, se lo toma en relación al

95% de confianza equivale a 1.96 (más usual) o en relación al 99% de confianza equivale 2.58, valor que queda a criterio del investigador. En psiquiatría es aceptable un nivel de confianza menor.

Valor de k	1.15	1.28	1.44	1.65	1.96	2.24	2.58
Nivel de confianza	75%	80%	85%	90%	95%	97.5%	99%

p = proporción esperada (Proporción esperada = prevalencia de alteraciones tiroideas en pacientes con esquizofrenia; 27% = **0.27**)

$q = 1 - p = \mathbf{0.73}$

d = precisión (en este caso deseamos un 5% = **0.05**).

Por lo tanto: $n = 100$

7.3 Criterios de Inclusión.

1. Pacientes de ambos sexos.
2. Pacientes entre 12 y 17 años 5 meses de edad.
3. Pacientes con síntomas psicóticos que cumplan criterios diagnósticos para esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme de acuerdo al DSM-IV-TR.
4. Pacientes con primer episodio psicótico (aparición por primera vez en la vida de síntomas psicóticos) o crónicos con agudización de síntomas.
5. Pacientes con menos de 1 mes de tratamiento antipsicótico regular.

7.4 Criterios de Exclusión.

1. Enfermedades médicas concomitantes inestables.
2. Cambio de diagnóstico a lo largo del estudio (en particular a trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar, trastorno por estrés postraumático, trastorno de personalidad, psicosis no específica, trastorno obsesivo compulsivo).
3. Comorbilidad con abuso o dependencia a sustancias, excepto abuso de cannabis.
4. Embarazo o negativa de utilizar anticonceptivos en caso de tener vida sexual activa.

7.5 Criterios de Eliminación.

1. Deseo de concluir el estudio en cualquier momento.
2. Inasistencia y dificultades en la localización del paciente, que evite la continuidad en las valoraciones subsecuentes.

7.6 Procedimiento y Cronograma.

El protocolo forma parte del proyecto mayor denominado *Adolescentes con Esquizofrenia en Rehabilitación (ACER): Estudio Comparativo de Tratamiento Recomendado por la Guía Clínica de Esquizofrenia vs el Tratamiento Habitual en el Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”. Efecto sobre la Adherencia al Tratamiento, la Eficacia sobre los Síntomas, la Frecuencia y Severidad de Efectos Colaterales y el Funcionamiento Global del Paciente* a cargo de la Dra. Rosa Elena Ulloa Flores como investigadora principal. Protocolo mayor Aprobado por el Comité de Investigación el 1ero de Agosto 2011 (*Ver Anexo 5.*) y Aprobado por el Comité de Ética en Investigación el 17 de Octubre 2011 (*Ver Anexo 6.*), ambos pertenecientes al Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”. Al formar parte de un proyecto mayor ya aprobado, se dio parte del protocolo de tesis al Comité de Investigación de dicho hospital, siendo aprobado el 5 de Junio 2012 (*Ver Anexo 4.*). Una vez lo anterior, se procedió a reclutar la muestra en el servicio de Urgencias, Atención Médica Continua, los servicios de hospitalización Unidad de Atención Varones y Unidad de Atención Mujeres.

Al explicar, aceptar y posterior a la firma del consentimiento de padres y el asentimiento del menor (*Ver Anexo 3.*) se procedió la realización de exploración física completa, incluyendo peso y talla, aplicación de la entrevista MINI KID, escala PANSS y MCCB así como la toma de muestras sanguíneas para determinación de TSH, T4, FT4 y T3, con dos citas de seguimiento una a los 3 meses y otra a los 6 meses, citas donde se realizaron la escala PANSS, MCCB y nuevos controles de pruebas de funcionamiento tiroideo.

7.7 Variables.

Pruebas de Funcionamiento tiroideo. Pruebas de laboratorio realizadas para determinar los niveles séricos de TSH, T3, T4 y FT4. Cuantitativa continua. Variable independiente.

PANSS. Escala de severidad de síntomas negativos y positivos en esquizofrenia. Cuantitativa discreta. Variable dependiente.

Antipsicóticos. Medicamentos con efecto bloqueador de receptores dopaminérgicos que disminuyen síntomas psicóticos. Cuantitativa discreta. Variable dependiente.

IMC. Índice de relación entre talla y peso que, si es mayor al rango normal, determina un grado de obesidad. Cuantitativa continua. Variable dependiente.

7.8 Instrumentos de medición.

MINI KID: (Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional) versión para niños y adolescentes. El MINI KID es una entrevista diagnóstica clínica estructurada, que fue desarrollada en base a los criterios diagnósticos del DSM-IV y CIE-10, dirigida a los niños y adolescentes (De 6 a 17 años 11 meses), que puede ser administrada fácil y rápidamente (aproximadamente 25 minutos); sigue la misma estructura y formato que el MINI para adultos, por lo que se basa en preguntas clave que se ramifican a determinar la presencia o no de cada diagnóstico, con lo cual se busca reducir el número de preguntas realizadas. El MINI KID abarca 23 trastornos psiquiátricos, divididos en forma de módulos y añade el riesgo de suicidio como uno de éstos. Preferentemente se debe administrar al niño o al adolescente en presencia del padre o el tutor, las preguntas se deberán leer de manera literal. Las respuestas de cada uno de los módulos se responden con "sí o no" y a partir de una pregunta clave se decide completar o no el módulo. Actualmente se realizan los estudios de validez y confiabilidad interevaluador de su versión en inglés, sin embargo se ha utilizado en estudios farmacológicos en niños y adolescentes, en donde demostró ser un instrumento útil para diagnosticar la comorbilidad de la población estudiada. En la Reunión de la Academia Americana de Psiquiatría Infantil de Octubre del 2004 se presentó el estudio de validez y confiabilidad de la versión en español de la entrevista en México. La confiabilidad interevaluador y la

temporal fueron de 0.9 a 1 y de 0.60 a 0.75 respectivamente y la validez concurrente con entrevista clínica fue de 0.35 a 0.50 de acuerdo a lo reportado en un estudio del Instituto Nacional de Psiquiatría realizado en el 2004^{65, 66}. (Ver Anexo 1.)

La Escala de Síntomas Positivo y Negativo de Esquizofrenia (PANSS) fue diseñada con el propósito de mejorar algunos aspectos de otras escalas como son la evaluación de la severidad de los síntomas, la falta de equilibrio de los reactivos para evaluar síntomas positivos y negativos, la falta de sensibilidad para evaluar los cambios producidos por el tratamiento farmacológico y la falta de medición de psicopatología general y su influencia en la gravedad de los síndromes positivo y negativo. Consta de 30 reactivos, de los cuales 7 constituyen la Escala Positiva formada por reactivos o elementos que califican síntomas tales como delirios, desorganización conceptual, conducta alucinatoria, excitación, grandiosidad, suspicacia / persecución y hostilidad; 7 de la Escala Negativa que evalúan el afecto adormecido o embotado, la retirada emocional, empatía limitada, retirada social apática / pasiva, dificultad para pensar en abstracto, dificultad para conversación fluida y pensamiento estereotipado y 16 reactivos que componen la Escala de Psicopatología General que valora síntomas variados como ansiedad, depresión, desorientación, preocupación, etcétera. Cada apartado es calificado en grados de severidad que van del 1 (ausente) al 7 (extremadamente severo). La escala compuesta que sirve para expresar el predominio del síndrome positivo o negativo y el total se obtiene de la diferencia entre los totales de la subescala positiva y negativa. Para calificar la PANSS es necesario que la información que se obtenga en un periodo de tiempo específico (1 semana). La información debe derivar de la entrevista clínica, de los reportes del personal encargado del paciente y de los familiares del mismo. El tiempo necesario para la evaluación de los otros reactivos es de 30 a 40 minutos de entrevista dividida en 4 fases (I No estructurada no directiva, II Semiestructurada, III Estructurada, IV Directiva). Durante la entrevista se pueden observar y calificar reactivos en donde se incluyen manifestaciones físicas (tensión, manierismo y actitud postural, excitación y afecto aplanado), Conducta interpersonal (empatía, cooperación, hostilidad y atención deficiente), proceso cognitivo-verbal (desorganización conceptual, pensamiento estereotipado y dificultad para la conversión fluida), contenido del pensamiento

(grandiosidad, preocupaciones somáticas, culpabilidad y delirios) y en respuesta a preguntas dirigidas (desorientación, ansiedad, depresión y pensamiento abstracto).

En base a los grados de severidad se obtiene una puntuación total de cada subescala y una global, siendo la calificación mínima de 30 puntos y la máxima de 210 puntos en la calificación global. La escala no cuenta con un punto de corte, se considera que una puntuación de 60 ó más puntos indica la presencia de psicopatología que requiere de atención. En los estudios farmacológicos donde se ha aplicado la PANSS se utiliza como criterio de presencia y severidad de psicopatología una calificación total de por lo menos 15 puntos en la PANSS para elementos positivos, con una calificación de por lo menos 4 en uno o más de los siguientes elementos: Delirios, Desorganización Conceptual, Comportamiento Alucinatorio, Susplicacia / persecución.

Para evaluar la severidad de los síntomas negativos se sigue el siguiente criterio: una calificación total de por lo menos 15 puntos en la PANSS para elementos negativos, con una calificación de por lo menos 4 en uno o más de los siguientes elementos: Afecto adormecido o embotado, Retirada Emocional, Disminución de la Empatía, Retirada Social apática / pasiva. La escala compuesta es el valor que se obtiene al restar la subescala positivo y la subescala de síntomas negativos, lo que nos permite conocer el tipo de síntomas que predomina en un paciente ^{67, 68, 69}. (Ver Anexo 2.)

MCCB (“MATRICS Consensus Cognitive Battery”) desarrollada dentro del proyecto MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia). El MCCB tiene como objetivo proporcionar una evaluación de los principales dominios cognitivos relacionados con la esquizofrenia. El MCCB incluye diez pruebas que evalúan siete dominios cognitivos: velocidad de procesamiento, aprendizaje verbal y visual, memoria de trabajo verbal y no verbal, razonamiento y solución de problemas, atención sostenida, y cognición social. Se aplica individualmente, generalmente en una sesión trabajando a lápiz y papel y en computadora, que va de 60 a 90 minutos. La administración debe realizarse por un profesional que tenga los conocimientos y el dominio de la batería ⁷⁰.

Esta batería fue evaluada en su validez y confiabilidad en pacientes con esquizofrenia, mostrando confiabilidad temporal adecuada (coeficientes de correlación

intraclase de 0.71 a 0.90) correlación con otras pruebas que miden constructos similares ⁷¹.

Se han realizado estudios de estandarización, al examinar los efectos del género, existieron diferencias significativas entre hombres y mujeres, observándose en tres de los siete dominios cognitivos: los hombres se desempeñaron mejor que las mujeres sobre las medidas para el razonamiento y la resolución de problemas y en memoria de trabajo. Las mujeres obtuvieron mejores resultados que los hombres en la medida de aprendizaje verbal. Los efectos de la edad y la educación fueron evidentes en la mayoría de los dominios cognitivos, con un menor rendimiento cognitivo asociadas con la edad y menor educación ⁷². Otros estudios de validez han mostrado que la MCCB discrimina entre pacientes y controles ⁷³.

7.9 Análisis estadístico.

Se realizó estadística descriptiva de datos demográficos (proporción, media y desviación estándar), un segundo análisis estadístico correlacional mediante pruebas no paramétricas y un modelo de regresión lineal, utilizando el programa estadístico IBM SPSS Statics 22.0 ^{62, 63, 64}.

7.10 Consideraciones éticas.

El protocolo de tesis se sometió al Comité de Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”, dictaminando de Aprobado el 5 de Junio de 2012 (*Ver Anexo 4.*) El protocolo forma parte del proyecto mayor denominado *Adolescentes con Esquizofrenia en Rehabilitación (ACER): Estudio Comparativo de Tratamiento Recomendado por la Guía Clínica de Esquizofrenia vs el Tratamiento Habitual en el Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”. Efecto sobre la Adherencia al Tratamiento, la Eficacia sobre los Síntomas, la Frecuencia y Severidad de Efectos Colaterales y el Funcionamiento Global del Paciente* a cargo de la Dra. Rosa Elena Ulloa Flores como investigadora principal. El cual fue Aprobado por el Comité de Investigación el 1ero de Agosto 2011 (*Ver Anexo 5.*) y Aprobado por el Comité de Ética en Investigación el 17 de Octubre 2011 (*Ver Anexo 6.*), ambos pertenecientes al Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”.

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo a lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Se solicitó consentimiento informado explicado de forma verbal y escrita.

Artículo 17, título 20, Capítulo I, fracción 2: Investigación con riesgo mínimo.

8. Resultados.

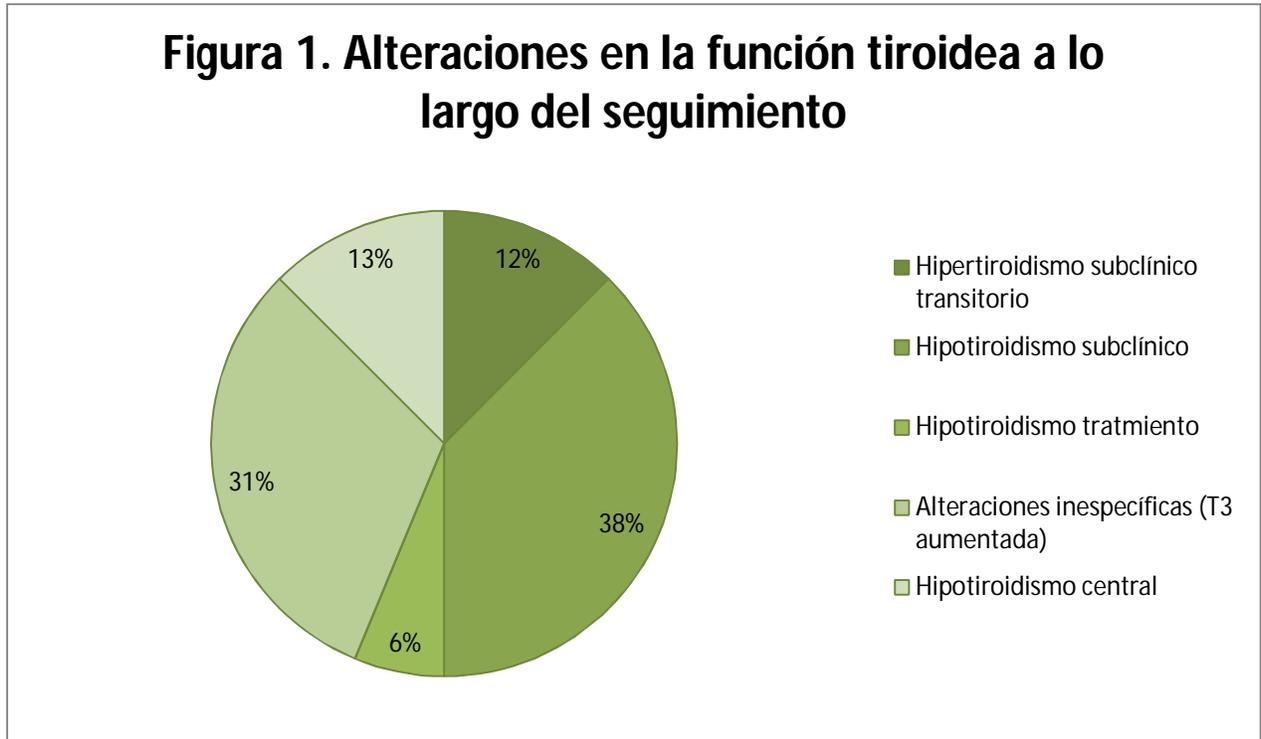
La muestra poblacional estaba caracterizada por 33 masculinos (76.74%) y 10 femeninos (23.26%), con una edad media de 15.18 años (DE = 1.32 años). De los cuales 32 cursaron con su primer episodio psicótico (74.42%) mientras que 11 casos (25.58%) eran pacientes crónicos agudizados. En lo que respecta al diagnóstico, 20 casos (46.51%) tenían esquizofrenia paranoide, 12 casos (27.91%) esquizofrenia indiferenciada, 9 casos (20.93%) trastorno esquizofreniforme y 2 casos (4.65%) esquizofrenia desorganizada. La media del tiempo de evolución de la enfermedad fue de 14.6 meses (DE = 12.83 meses).

Los antipsicóticos basales estaban distribuidos de la siguiente manera: risperidona en 35 casos (81.39%), olanzapina en 5 casos (11.62%), quetiapina en 1 caso (2.33%), haloperidol en 1 caso (2.33%) y perfenazina en 1 caso (2.33%). La dosis promedio en equivalentes de clorpromazina fue de 214.32 mg (DE = 58.67 mg).

A lo largo del seguimiento los valores promedios de las pruebas de la función tiroidea se encontraban dentro de límites normales, solo se encontró un ligero incremento en los niveles de T3 (*Ver Tabla 2.*).

Tabla 2. Medias de las pruebas de funcionamiento tiroideo			
Prueba	BASAL	MES 3	MES 6
T3 (ng/dL)	116.60 (DE= 26.42)	126.19 (DE= 28.45)	124.38 (DE= 21.64)
T4 (ug/mL)	8.66 (DE= 1.43)	8.24 (DE= 2.89)	7.59 (DE= 1.40)
FT4 (ng/dL)	1.06 (DE= 0.23)	1.04 (DE=0.23)	1.06 (DE= 0.25)
TSH (uU/mL)	2.14 (DE= 1.87)	2.99 (DE= 2.18)	2.55 (DE= 1.84)

A lo largo de los 6 meses de seguimiento se encontraron alteraciones en la función tiroidea de 16 pacientes (38.1% de la muestra) (Ver Figura 1.).



Las alteraciones más frecuentes fueron un aumento de la T3, TSH, FT4 (Ver Tabla 3.).

Prueba	BASAL	MES 3	MES 6
T3 aumentada	N=5 (12%)	N=7 (20.7%)	N=3 (15.8%)
T3 disminuída	N=3 (3.1%)	N=1 (3.4%)	0%
T4 aumentada	N=1 (2.4%)	N=2 (6.8%)	0%
T4 Disminuída	0%	N=1 (3.4%)	0%
FT4 Aumentada	0%	0%	0%

Tabla 3. Frecuencia de las alteraciones tiroideas (<i>continuación</i>)			
Prueba	BASAL	MES 3	MES 6
FT4 Disminuída	N=2 (4.8%)	N=3 (11.1%)	N=2 (10.5%)
Prueba	BASAL	MES 3	MES 6
TSH Aumentada	N=3 (7.2%)	N=7 (20.7%)	N=3 (15.8%)
TSH Disminuída	N=1 (2.4%)	N=1 (3.4%)	N=1 (5.3%)

Al examinar las variaciones de las pruebas tiroideas de acuerdo al tratamiento antipsicótico recibido se observaron diferencias significativas en el tercer mes de tratamiento (*Ver Tabla 4*). Sin embargo en el sexto mes no se encontraron diferencias significativas por grupo (*Ver Tabla 5*).

Tabla 4. Diferencias por tipo de antipsicótico en los niveles séricos de hormonas tiroideas en el Mes 3					
Prueba	Risperidona (N=19)	Olanzapina (N=4)	Quetiapina (N=1)	Clozapina (N=4)	Estadística ANOVA
T3 (ng/dL)	134.95 (DE= 24.62)	131.86 (DE= 29.84)	82.2	98.28 (DE=26.66)	F=2.96, gl=4, p=0.04
T4 (ug/mL)	8.55 (DE= 2.16)	7.84 (DE= 2.93)	6.1	5.39 (DE=0.98)	F=6.87, gl=4, p=0.001
FT4 (ng/dL)	1.00 (DE= 0.14)	1.23 (DE=0.08)	0.9	0.79 (DE=0.28)	F=10.23, gl=4, p=0.000
TSH (uU/mL)	2.43 (DE= 2.04)	2.89 (DE= 2.34)	3.8	5.62 (DE=2.02)	F=2.00, gl=4, p=NS

Tabla 5. Diferencias por tipo de antipsicótico en los niveles séricos de hormonas tiroideas en el Mes 6					
Prueba	Risperidona (N=13)	Olanzapina (N=1)	Perfenazina (N=1)	Clozapina (N=4)	Estadística ANOVA
T3 (ng/dL)	125.20 (DE= 17.32)	99.5	156	120.04 (DE= 34.64)	F=1.18, gl=3, p= NS
T4 (ug/mL)	7.32 (DE= 1.62)	8	8.69	8.07 (DE= 0.95)	F=0.47, gl=3, p=NS
FT4 (ng/dL)	1.06 (DE= 0.23)	1.3	1.04	1.12 (DE= 0.34)	F=0.39, gl=3, p=NS
TSH (uU/mL)	2.14 (DE= 1.87)	0.7	6.46	2.8 (DE= 2.8)	F=2.21, gl=3, p=NS

Las pruebas de funcionamiento tiroideo que se correlacionan con otras variables a lo largo del seguimiento fueron la TSH y la FT4.

La TSH mostró una correlación positiva con la puntuación del PANSS Negativo (r de Spearman = 0.49, $p = 0.004$), con la memoria de trabajo (r de Spearman = -0.43, $p = 0.02$), aprendizaje visual (r de Spearman = -0.4, $p = 0.034$) así como con razonamiento y resolución de problemas (r de Spearman = -0.44, $p = 0.018$) pertenecientes al MCCB a los 3 meses de seguimiento.

Por su parte la FT4 mostró una correlación con PANSS Negativo en la medición basal (r de Spearman = 0.36, $p = 0.018$) y con el IMC en el mes 6 (r de Spearman = 0.56, $p = 0.012$).

Se realizó una regresión lineal para predecir las variables asociadas al incremento de TSH en el mes 3, encontrándose que el uso de clozapina en el mes 6 era un predictor de dicho incremento ($RM = 3.52$)

9. Discusión.

Este es el primer seguimiento estandarizado del funcionamiento tiroideo en pacientes con esquizofrenia de inicio temprano. Se encontró un porcentaje de alteraciones tiroideas de 38.1%, en forma similar a un estudio en pacientes adultos con esquizofrenia paranoide ⁷⁴, lo cual es mayor al 10% reportado en adolescentes de población general ¹⁶, e incluso mayor al reportado por la literatura en pacientes adultos con psicopatología general, el cual ha sido de hasta 27% ^{19, 20, 21}.

En forma similar al estudio de Morley ⁷⁴, la mayor parte de las alteraciones tiroideas que presentaron estos pacientes a lo largo del seguimiento fueron transitorias; por ejemplo 5 pacientes presentaron alteraciones tiroideas inespecíficas en la medición basal o en el mes 3, las cuales se normalizaron en la valoración del funcionamiento tiroideo correspondiente al mes 6. Ya se ha documentado que las alteraciones tiroideas llegan a normalizarse entre 5 y 10 días ²².

Algunas de las causas de la variación transitoria en el funcionamiento tiroideo son el estrés, disminución en la ingesta de yodo o incremento en el yodo circulante. Respecto al estrés, este puede ser parte de la sintomatología de los pacientes con psicosis, mediada por anormalidades biológicas en distintas vías proinflamatorias (citocinas, el factor neurotrófico derivado de cerebro; BDNF) ⁷⁵. Además de la disregulación del eje hipotálamo hipófisis adrenal encontrada entre pacientes con síntomas psicóticos ⁷⁶. Pero también se ha documentado que la función tiroidea se puede alterar de manera transitoria por el estrés ⁷⁷. Es reconocido que el cortisol es uno de los principales componentes del sistema de estrés y su efecto en el eje HHT es inhibir TSH y T4 ⁷⁸. Por lo tanto en nuestra población el estrés es un factor que puede ocasionar variaciones transitorias en la función tiroidea.

En cuanto a la ingesta disminuida de yodo, la dieta puede constituir causas de hipotiroidismo ⁷⁹. Sin embargo por las características clínicas de nuestra población y la disponibilidad de yodo, la nutrición no parecería ser un factor que afecta su función tiroidea. Finalmente respecto al aumento de yodo circulante por causas súbitas (antisépticos yodados, medicamentos, contrastes radio-opacos) ¹⁴, no se documentaron procedimientos o exposiciones a yodo de manera exógena, por lo que no es un factor que afecte el funcionamiento tiroideo en nuestra población estudiada.

A pesar de que se ha corroborado a la T4 como marcador estable de formas agudizadas de esquizofrenia ^{26, 27} en nuestro estudio se encontró que las hormonas T3, TSH y la FT4 fueron las que con mayor frecuencia se alteraron. La literatura ha mencionado que entre la población general adolescente la alteración de la función tiroidea más común es el aumento de TSH ¹⁷. La TSH ha sido demostrada como una prueba tiroidea sensible en la detección de anormalidades tiroideas entre pacientes infantiles ¹⁵, por lo tanto su relevancia en el desarrollo puede ser importante entre pacientes adolescentes.

En el presente estudio se encontró una correlación positiva entre la gravedad de los síntomas negativos y los niveles séricos de TSH y FT4. La correlación con TSH aumentada sugiere un hipotiroidismo subclínico, condición clínica que empeora los síntomas negativos. En relación a esto, un estudio documentó disminución en niveles de T4 y FT4 en pacientes con psicosis aguda ⁸⁰.

El uso de clozapina en este estudio, a diferencia del incremento demostrado de la TSH ⁴², mostró una asociación significativa con los niveles séricos de las hormonas T3, T4 y FT4 al mes 3, ya que los niveles séricos de las hormonas tiroideas mencionadas eran menores comparados a los otros grupos de antipsicóticos. Debido a que el uso de clozapina está indicado al presentarse una escasa respuesta al tratamiento con el uso previo de por lo menos dos antipsicóticos, esta disfunción tiroidea pudo haber sido ocasionada por los dos ensayos farmacológicos previos o bien denotaba mayor severidad de síntomas psicóticos. El análisis de regresión parece apuntar a la clozapina, sin embargo se requieren más estudios de seguimiento debido a que al mes 6 no hubieron diferencias en cuanto al uso de antipsicóticos y pruebas de funcionamiento tiroideo.

El deterioro cognitivo es ampliamente reconocido entre pacientes adultos con esquizofrenia y en especial crónicos ^{28, 29}. Se pudo correlacionar la TSH elevada con alteraciones en tres funciones cognitivas (memoria de trabajo, aprendizaje visual y razonamiento – resolución de problemas) en este grupo de pacientes. Como ya se ha descrito en estudios previos donde no solo niveles altos de TSH, sino también de T3 se han asociado con los síntomas cognitivos y positivos de la psicosis debido aumento de la sensibilidad de los receptores adrenérgicos y de la actividad dopaminérgica ^{81, 82, 83}.

Nuestro estudio encontró una correlación negativa entre TSH y el funcionamiento cognitivo. Diferente a lo documentado en adultos donde se ha logrado correlacionar a la FT3 con un mejor funcionamiento cognitivo medido por el Mini Mental State Exam ⁸⁴. Puede esto indicar que en adolescentes con esquizofrenia la TSH es un mejor predictor del funcionamiento cognitivo a diferencia de la FT3 en adultos. Es posible que la TSH sea un predictor más sensible al cambio puesto que los pacientes adolescentes con esquizofrenia e hipotiroidismo subclínico mostraron niveles normales de FT4 y FT3 pero no de TSH y deterioro en el funcionamiento cognitivo, lo que debe cuestionar el uso del término “subclínico” en estos pacientes.

Los pacientes con esquizofrenia presentan mayor IMC que los sujetos sanos, debido a alteraciones metabólicas condicionadas por la propia enfermedad y por el uso de medicamentos antipsicóticos ^{85, 86}. Este estudio encontró correlación inversa entre el IMC y los niveles séricos de FT4, esto se ha reportado en estudios de niños y adolescentes obesos ^{53, 60}. Otras alteraciones tiroideas descritas en niños y adolescentes obesos son el aumento de TSH ^{49, 50, 51, 57} y de FT3 ⁵⁴.

El eje HHT tiene gran importancia para el desarrollo normal debido a las funciones y órganos que coordina ^{17, 18} y es sensible a cambios por múltiples factores. Los adolescentes con esquizofrenia tienen diversas condiciones que pueden impactar en el curso de su enfermedad como el estrés de la enfermedad, los cambios en la alimentación que condicionan incremento en el IMC, el uso de antipsicóticos, incluso se pueden considerar expresiones patológicas del eje HHT los síntomas metabólicos, psicóticos y cognitivos. Es por lo tanto importante realizar un seguimiento a largo plazo en este grupo de pacientes.

Aunado a la propia importancia que tiene el eje HHT, también lo es el tiempo en el que influye la función tiroidea, recientemente se han logrado identificar tres etapas del desarrollo neuronal dependiente de hormonas tiroideas. La primera ocurre posterior al inicio de la síntesis fetal de hormonas tiroideas (16-20 semanas de gestación) donde la mayor parte de las hormonas circulantes tiroideas provienen de la circulación materna; suceden la proliferación neuronal y la migración de neuronas en el córtex, hipocampo y la eminencia ganglionar media. La segunda etapa ocurre durante el resto del embarazo, donde la función tiroidea fetal está establecida, aunque las hormonas

circulantes son resultado tanto de la producción fetal como de la circulación materna; suceden la neurogénesis, migración neuronal, crecimiento axonal, ramificación dendrítica, sinaptogénesis, diferenciación de la glía e inicio de la mielinización. La tercera etapa inicia en el neonato, donde las hormonas tiroideas provienen enteramente del producto e influyen en la migración de las células granulares, las células piramidales de la corteza y las células de Purkinje, además de influir en la gliogénesis y la mielinización^{87, 88, 89}.

Entonces se hace evidente la importancia de las hormonas tiroideas para el neurodesarrollo fetal y postnatal, así como para la función neuropsicológica posterior, sin embargo los mecanismos específicos durante los primeros años de vida no son del todo claros⁹⁰. Ha habido un progreso en la comprensión de algunos mecanismo moleculares de las hormonas tiroideas, pero casi toda la información se centra en las etapas tempranas del neurodesarrollo y es parcial la información, ejemplo de ello son los genes regulados por la T3, los transportadores de hormonas tiroideas (el MCT8 y el OATP1c1; transportadores altamente específicos de iodotironina) y los antagonistas / agonistas de isoformas de transportadores⁹¹. Pero el papel específico de estos transportadores es desconocido, siendo áreas de sumo interés en la neuroendocrinología y la psiquiatría molecular.

Además del desconocimiento de los mecanismos específicos, las alteraciones y las repercusiones clínicas de largo plazo en la tercera etapa tiroidea, son áreas oscuras en la comprensión de la función tiroidea. Por ejemplo Skeaff⁹² en una revisión concluye que los datos actuales están limitados a la asociación entre deficiencia gestacional de iodo severa y gran severidad de la deficiencia cognitiva, pero se desconoce el impacto clínico de las alteraciones tiroideas leves.

Algunas de las repercusiones clínicas de estos procesos moleculares se han logrado corroborar en la investigación con modelos animales. Zhang et al.⁹³ han demostrado en ratas que el aumento discreto de las hormonas tiroideas llega a inhibir la expresión en hipocampo del BDNF (*Brain-derived neurotrophic factor*), crucial en el desarrollo normal del cerebro, documentándose deficiencias cognitivas leves al seguimiento postnatal. En humanos se ha logrado documentar deficiencias en el

coeficiente intelectual de hasta 7 puntos, ante exposición baja de hormonas tiroideas durante la gestación, comparados con controles sanos ⁹⁴.

No hay duda de que la disfunción tiroidea está asociada con síntomas significativos y disminución en la calidad de vida, ya que las herramientas neuropsicológicas se han hecho más sensibles, se ha logrado identificar que las alteraciones en las hormonas tiroideas incluso leves, pueden generar deficiencias medibles en funciones neuropsicológicas muy específicas, y las consecuencias específicas de las alteraciones tiroideas dependen del preciso momento en el desarrollo en el que ocurre dicha deficiencia ⁹⁵.

Estudios han sugerido que la asociación entre varios síntomas neuropsiquiátricos y la disfunción tiroidea leve o subclínica es relativamente débil ⁹⁶. Sin embargo en nuestro estudio se encontró que cerca de la mitad de los pacientes cursaron con una alteración subclínica, es posible que el impacto de esta alteración leve sí tenga repercusiones más severas como el desempeño cognitivo y la funcionalidad.

A pesar de que las hormonas tiroideas carecen de influencia en etapas muy tempranas del neurodesarrollo como la inducción neuronal o el establecimiento de la polaridad ^{87, 88, 89}, sí regulan procesos posteriores como la neurogénesis, mielinización, proliferación dendrítica y la formación de sinapsis ⁹⁷. Es importante entonces comprender que si bien la formación del tejido tiroideo es fundamental, lo es también su función posterior y en especial postnatal, donde continúa el desarrollo cerebral y una alteración en la fisiología generará mayor impacto, a pesar de tener alteraciones leves como se ha revisado.

Esto significa un adelanto en diversas áreas del conocimiento, donde están implicados diversos mecanismos moleculares, epigenéticos y neuroendocrinopsiquiátricos que intentan dilucidar, más allá de la estadística, el por qué clásicamente consideramos un factor de mal pronóstico al inicio temprano de la esquizofrenia ⁹⁸. Parecería lógico que están involucradas alteraciones en el desarrollo, pero la magnitud de las mismas y las implicaciones aun no son claras. Son bastas las ramificaciones de las áreas implicadas para responder este planteamiento, en donde la funcionalidad tiroidea en este grupo de pacientes es solo una de ellas.

10. Conclusiones, limitaciones y recomendaciones.

10.1 Conclusiones.

1. Se determinaron los niveles de hormonas tiroideas TSH, T3, FT4 y T4 en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme. Los valores promedios de las pruebas de función tiroidea se encontraban en límites normales, sin embargo las alteraciones más frecuentes fueron el aumento de T3 y TSH.
2. Se observaron diferencias significativas entre el tratamiento antipsicótico con alteraciones en la T3, T4 y FT4 al tercer mes. Mientras que no se encontraron diferencias significativas al sexto mes de tratamiento.
3. Se correlacionó la escala PANSS (subescala Negativa) con TSH ($p = 0.004$) y con FT4 ($p = 0.018$).
4. Se correlacionó la FT4 con el índice de masa corporal ($p = 0.012$).
5. Se correlacionó la TSH con el funcionamiento cognitivo: memoria de trabajo ($p = 0.02$), aprendizaje visual ($p = 0.034$) y con razonamiento-resolución de problemas ($p = 0.018$).
6. Se determinó la clozapina como variable predictora de cambio, puesto que su uso incrementaba las alteraciones tiroideas al mes 3 de seguimiento (Razón de Momios = 3.52).

10.2 Limitaciones.

El tamaño de la muestra constituye una limitación de importancia. Es posible que en el seguimiento, al ampliar la muestra al mínimo calculado, mayores sean los datos significativos. El estudio logró documentar las alteraciones tiroideas entre pacientes con esquizofrenia de inicio temprano en mayor medida al de la población general, por lo que el estudio es un análisis preliminar de resultados que nos orienta en la interacción de las variables esquizofrenia de inicio temprano, cognición, IMC y pruebas de funcionamiento tiroideo.

Otro punto de relevancia es el limitado seguimiento de los pacientes, fijado a 6 meses, ya que existieron alteraciones documentadas al término del estudio, las cuales a pesar de no tener una correlación sindromática específica en ese momento, si

pudieran constituir alteraciones significativas posteriores y dejen de ser hallazgos incidentales.

10.3 Recomendaciones.

Aún no está documentado el curso clínico de los pacientes con esquizofrenia de inicio temprano, sus alteraciones tiroideas y su relación en la cognición, peso, socialización, funcionamiento global, efectos secundarios a largo plazo de antipsicóticos, alteraciones metabólicas concomitantes o secundarias, severidad de la sintomatología psicótica y su correlación con el desarrollo, es importante darle continuidad al estudio, ampliar la muestra y el tiempo de seguimiento. Además los estudios de largo plazo serán necesarios para documentar la evolución de este grupo de pacientes, identificar las variables mencionadas e incluso determinar más variables predictoras de cambio.

11. Referencias.

1. Berrios GE. Historia de los síntomas de los trastornos mentales: la psicopatología descriptiva desde el siglo XIX. Fondo de Cultura Económica España. 2008.
2. Metalnikov, S. and Chorine, V., Roles des reflexes conditionnels dans la formation des anticorps, CR Soc. Biol., 99 (1928) 142-144.
3. Korneva EA, Khai LM. Effect of destruction of areas of the hypothalamic region on the process of immunogenesis. Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova. Russian. 1963 Jan; 49: 42-48.
4. Solomon, G.F. and Moos, R.H. Emotions, immunity, and disease: a speculative theoretical integration. Archives of General Psychiatry. 1964. 11: 657-674.
5. Solomon GF, Levine S, Kraft JK. Early experience and immunity. Nature. 1968 Nov 23; 220(5169): 821-822.
6. Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression. Psychosom Med. 1975 Jul-Aug; 37(4): 333-340.

7. Besedovsky H, Sorkin E, Felix D, Haas H. Hypothalamic changes during the immune response. *Eur J Immunol.* 1977 May; 7(5): 323-325.
8. Oblitas L. A. *Psicología de la salud y calidad de vida.* Cengage Learning Editores, 2006. p. 35. ISBN 978-970-686-657-8.
9. Gómez González, Beatriz y Escobar Izquierdo, Alfonso. *Psiconeuroinmunología: Condicionamiento de la respuesta inmune.* *Revista México Neurociencia* 2003; 4(2). pp. 84-86.
10. Hendrick V, Altshuler L, Whybrow P. *Psychoneuroendocrinology of Mood Disorders: The Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis.* *Psychiatric Clinics of North America* 1998; 4, Num 2: 277-292.
11. Palha JA, Goodman AB. *Thyroid hormones and retinoids: A possible link between genes and environment in schizophrenia* *Brain Research Reviews* 2006; 51, 61-71.
12. Palha JA. *Transthyretin as a thyroid hormone carrier: a function revisited.* *Clin. Chem. Lab. Med.* 2002; 40, 1292-1300.
13. Gershengorn MC, Neumann S. *Update in TSH Receptor Agonists and Antagonists.* *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4287–4292.
14. Ares S, Pastor I, Quero J, Morreale de Escobar G. *Thyroid complications, including overt hypothyroidism, related to the use of non-radiopaque silastic catheters for parenteral feeding in prematures requiring injection of small amounts of an iodinated contrast medium.* *Acta Pediatr.* 1995; 84: 579-81.
15. Jackson D, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Grant DB. *Thyrotrophin estimation in diagnosis and treatment of childhood thyroid disorders.* *Archives of Disease in Childhood* 1975; 50, 522-525.
16. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006.* Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
17. Lazar L, Frumkin RB-D, Battat E, Lebenthal Y, Phillip M, Meyerovitch J. *Natural History of Thyroid Function Tests over 5 Years in a Large Pediatric Cohort.* *Endocrinol Metab* 2009; 94: 1678–1682.

18. Bernal J. Action of thyroid hormone in brain. *J. Endocrinol. Invest.* 2002; 25, 268-288.
19. Levy RP, Jensen JB, Laus VG, Agle DP, Engel IM. Serum thyroid hormone abnormalities in psychiatric disease. *Metabolism* 1981, 30:1060-1064.
20. Kirkegaard C, Faber J. Altered serum levels of thyroxine, triiodothyronines and diiodothyronines in endogenous depression. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981, 96: 119-207.
21. Hennessey JV, Jackson IMD: The interface between thyroid hormones and psychiatry. *Endocrinologist* 1996; 6:214–223.
22. Lambert TJR, Davidson R, McLellan GH. Euthyroid hyperthyroxinaemia in acute psychiatric admissions. *Aust N Z J Psychiatry* 1987, 21:608-614.
23. Libow LS, Durell J. Clinical Studies on the Relationship Between Psychosis and the Regulation of Thyroid Gland Activity. *Psychosomatic Medicine* 1965; 27(4), 369-376.
24. De Milo L. TRH response pattern in adolescent schizophrenic males. *British Journal of Psychiatry* 1984; 145: 649-65.
25. Othman SS, Kadir KA, Hassan J, Hong GK, Singh BB, Raman N. High prevalence of thyroid function test abnormalities in chronic schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 1994; 28: 620-624.
26. Baumgartner A, Pietzcker A, Gaebel W. The hypothalamic–pituitary–thyroid axis in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 2000; 44: 233–243.
27. García-Rizo C, Fernández-Egea E, Oliveira C, Bioque M, Valiente A, Meseguer A, Bernardo M, Kirkpatrick B. Thyroid Function in First Episode Naive Psychosis. *Schizophrenia Bulletin.* 2013; 39 (1): S131.
28. Caletti E, Paoli RA, Fiorentini A, Cigliobianco M, Zugno E, Serati M, Orsenigo G, Grillo P, Zago S, Caldiroli A, Prunas C, Giusti F, Consonni D, Altamura AC. Neuropsychology, social cognition and global functioning among bipolar, schizophrenic patients and healthy controls: preliminary data. *Frontiers in Human Neuroscience.* 2013; 661 (7): 1-14.

29. Vöhringer PA, Barroilhet SA, Amerio A, Reale ML, Alvear K, Vergne D, Ghaemi SN. Cognitive impairment in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2013; 87 (4): 1-11.
30. Dussault JH, Ruel J: Thyroid hormones and brain development. *Ann Rev Physiol* 1987, 49: 321-34.
31. Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL, Punyasavatsut N. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatrics*. 2006, 6: 12.
32. Tuomisto J, Männistö P. Neurotransmitter regulation of anterior pituitary hormones. *Pharmacol Rev* 1985; 37(3): 249-332.
33. Oltman JE, Friedman S. Protein-bound iodine in patients receiving perphenazine. *JAMA* 1963; 185: 726-727.
34. Poyraz BC, Aksoy C, Balcioglu I. Increased incidence of autoimmune thyroiditis in patients with antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Eur europsychopharmacol* 2008; 18(9): 667-672.
35. Kramer CK, Tourinho TF, de Castro WP, et al. Association between systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, hyperprolactinemia and thyroid autoantibodies. *Arch Med Res* 2005; 36: 54-58.
36. Blumberg AG, Klein DF. Chlorpromazine-procyclidine and imipramine: effects on thyroid function in psychiatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 1969; 10(3): 350-354.
37. Lamberg BA, Linnoila M, Fogelholm R, et al. The effect of psychotropic drugs on the TSH response to thyroliberin (TRH). *Neuroendocrinology* 1977; 24(2): 90-97.
38. Khalil RB, Richa S. Thyroid Adverse Effects of Psychotropic Drugs: A Review. *Clin Neuropharm* 2011; 34: 248-255.
39. Foldes J, Nagy J, Kertai P, et al. Effect of chlorpromazine on thyroid activity. *Acta Med Acad Sci Hung* 1959; 14: 371-378.
40. Sauvage MF, Marquet P, Rousseau A, et al. Relationship between psychotropic drugs and thyroid function: a review. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 149(2): 127-135.

41. Feret BM, Caley CF. Possible hypothyroidism associated with quetiapine. *Ann Pharmacother* 2000; 34(4): 483-486.
42. Paunovic VR, Timotijevic I, Marinkovic D. Neuroleptic actions on the thyroid axis: different effects of clozapine and haloperidol. *Int Clin Psychopharmacol* 1991; 6(3): 133-139.
43. Wetzel H, Wiesner J, Hiemke C, et al. Acute antagonism of dopamine D2-like receptors by amisulpride: effects on hormone secretion in healthy volunteers. *J Psychiatr Res* 1994; 28(5): 461-473.
44. Gründer G, Wetzel H, Schloßer R, et al. Neuroendocrine response to antipsychotics: effects of drug type and gender. *Biol Psychiatry* 1999; 45(1): 89-97.
45. Kelly DL, Conley RR. Thyroid function in treatment-resistant schizophrenia patients treated with quetiapine, risperidone, or fluphenazine. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(1): 80-84.
46. Correll CU, Carlson HE. Endocrine and Metabolic Adverse Effects of Psychotropic Medications in Children and Adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2006; 45(7): 771-791.
47. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D y Correl CU. Efectos adversos metabólicos y endocrinos de los antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes: Una revisión sistemática de ensayos aleatorizados, controlados con placebo y guía de práctica clínica. *Psiquiatr Biol*. 2011; 18(3): 89–104.
48. Reinehr T, Andler W. Thyroid hormones before and after weight loss in obesity. *Arch Dis Child* 2002; 87:320–323.
49. Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3088–3091.
50. Reinehr T, Isa A, de Sousa G, et al. Thyroid hormones and their relation to weight status. *Horm Res* 2008; 70:51–57.
51. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4019–4024.

52. Marras V, Casini MR, Pilia S, et al. Thyroid function in obese children and adolescents. *Horm Res Paediatr* 2010; 73:193–197.
53. Dekelbab BH, bou Ouf HA, Jain I. Prevalence of elevated thyroid-stimulating hormone levels in obese children and adolescents. *Endocr Pract* 2010; 16:187–190.
54. Grandone A, Santoro N, Coppola F, et al. Thyroid function derangement and childhood obesity: an Italian experience. *BMC Endocr Disord* 2010; 10:8.
55. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316:165–171.
56. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2548–2556.
57. Pekary AE, Hershman JM. Tumor necrosis factor, ceramide, transforming growth factor-beta1, and aging reduce Na⁺/I⁻ symporter messenger ribonucleic acid levels in FRTL-5 cells. *Endocrinology* 1998; 139:703–712.
58. Burman KD, Latham KR, Djuh YY, et al. Solubilized nuclear thyroid hormone receptors in circulating human mononuclear cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51:106–116.
59. Winter WE, Signorino MR. Review: molecular thyroidology. *Ann Clin Lab Sci*. 2001; 31:221–244.
60. Longhi S, Radetti G. Thyroid Function and Obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013; 5(1): 40-44.
61. Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Current Opinion in Pediatrics* 2011, 23:415–420.
62. Hulley SB, Cummings SR. *Diseño de la investigación clínica. Un enfoque epidemiológico*. Barcelona: Doyma; 1993.
63. Kleinbaum DG., Kupper LL., Morgenstern H. *Epidemiologic Research. Principles and Quantitative Methods*. Belmont, California: Lifetime Learning Publications. Wadsworth; 1982.
64. Dawson-Saunders B, Trapp RG. *Bioestadística Médica*. 2^a ed. México: Editorial el Manual Moderno; 1996.

65. Sheehan D, Lecrubier Y, Colón-Soto (2000). M. MINI KID. Mini International Neuropsychiatric Interview para niños y adolescentes. Versión en español. www.medical-outcomes.com.
66. Sheehan D, Shytle D, Milo K. Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview for children and adolescents (MINI-KID). Institute for Research in Psychiatry. Department of Psychiatry, MDC-14. University of South Florida, Tampa.
67. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-276.
68. Peralta V, Cuesta MJ. Psychometric properties of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1994; 53: 31-40.
69. Fresán A, De la Fuente-Sandoval C, Loyzagaa C, García-Anaya M, Meyenberg N, Nicolini H, Apiquian R. A forced five-dimensional factor analysis and concurrent validity of the Positive and Negative Syndrome Scale in Mexican schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 2005; 72; 123– 129.
70. Burton CZ, Vella L, Harvey PD, Patterson TL, Heaton RK, Twamley EW. Factor structure of the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2013; 146: 244–248.
71. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, Essock S, Fenton WS, Frese III FJ, Gold JM, Goldberg T, Heaton RK, Keefe RS, Kraemer H, Mesholam-Gately R, Seidman LJ, Stover E, Weinberger DR, Young AS, Zalcman S, Marder SR. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: Test Selection, Reliability, and Validity. *Am J Psychiatry* 2008;165:203-213.
72. Kern RS, Nuechterlein KH, Green MF, Baade LE, Fenton WS, Gold JM, Keefe RS, Mesholam-Gately R, Mintz J, Seidman LJ, Stover E, Marder SR. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 2: Co-Norming and Standardization. *Am J Psychiatry* 2008;165:214–220.
73. Silverstein SM, Jaeger J, Donovan-Lepore AM, Wilkniss SM, Savitz A, Malinovsky I, Hawthorne D, Raines S, Carson S, Marcello S, Zukin SR, Furlong S, Dent G. A comparative study of the MATRICS and IntegNeuro cognitive assessment batteries. *J Clin Exp Neuropsychol* 2010;32(9):937-952.

74. Morley JE, Chafer RB. Thyroid Function Screening in New Psychiatric Admissions. *Arch Intern Med.* 1982; 142 (3): 591-593. doi:10.1001/archinte.1982.00340160171030.
75. Mondelli V. The Effects of stress and of its biological mediator on the onset and clinical outcome of psychosis. *Schizophrenia Bulletin.* 2013; 39 (1): S132.
76. Walker EF, Cannon T, Addington J, Woods SW, Seidman LJ, Mathalon DH, Cadenhead K, Cornblatt B. Stress, cortisol and risk for psychosis. *Schizophrenia Bulletin.* 2013; 39 (1): S134.
77. Tetsuya M, Audrey WL, Samer E, Wall JR. Stress and Thyroid Autoimmunity. *Thyroid.* 2004; 14 (12): 1047-1055. doi:10.1089/thy.2004.14.1047.
78. Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders.* 2000; 24 (2): S50-S55.
79. Ares S, Quero J, Morreale de Escobar G, Spanish Preterm Thyroid Group. Iodine during the neonatal period: too little, too much? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007; 20 (1): 163-6.
80. Mason JW, Kennedy JL, Kosten TR, Giller EL. Thyroxine Levels in Schizophrenic and Affective Disorder Diagnostic Subgroups. *Journal of Nervous & Mental Disease.* 1989; 177 (6): 351-358.
81. Prange AJ Jr, Loosen PT, Wilson IC. Behavioral and endocrine responses of schizophrenic patients to TRH (protirelin). *Arch Gen Psychiatry.* 1979; 36: 1086-1093.
82. Rao ML, Gross G, Huber G. Altered interrelationship of dopamine, prolactin, thyrotropin and thyroid hormone in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry, Neurol Sci.* 1984; 234: 8-12.
83. Srivastava A, Johnston M, Purde L, Robbie C. Psychoendocrinology (Thyroid Hormone) and early Psychosis: Preliminary Findings. *Psychiatry Presentations* 2010, Paper 38.
84. Ichioka S, Terao T, Hoaki N, Matsushita T, Hoaki T. Triiodothyronine may be possibly associated with better cognitive function and less extrapyramidal

- symptoms in chronic schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2012; 39(1): 170-174.
85. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Changes in Glucose and Cholesterol Levels in Patients With Schizophrenia Treated With Typical or Atypical Antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 290–296.
86. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, Borba CP, Evins E, Hayden D, Weber MT, Anderson EJ, Allison DB. Glucose Metabolism in Patients With Schizophrenia Treated With Atypical Antipsychotic Agents *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62: 19-28.
87. De Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004, 18: 225–248.
88. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol*. 2004, 151 Suppl 3u25–37.
89. Obregon MJ, Calvo RM, Del Rey FE, de Escobar GM. Ontogenesis of thyroid function and interactions with maternal function. *Endocr Dev*. 2007, 10: 86–98.
90. Williams GR. Neurodevelopmental and Neurophysiological Actions of Thyroid Hormone. *Journal of Neuroendocrinology* 2008, 20, 784–794.
91. Flamant F, Gauthier K, Samarut J. Thyroid hormones signaling is getting more complex: STORMs are coming. *Mol Endocrinol* 2007, 21: 321–333.
92. Skeaff, SA. Iodine Deficiency in Pregnancy: The Effect on Neurodevelopment in the Child. *Nutrients* 2011, 3, 265-273.
93. Zhang L, Teng W, Liu Y, Li J, Mao J, et al. Effect of maternal excessive iodine intake on neurodevelopment and cognitive function in rat offspring. *BMC Neuroscience* 2012, 13:121.
94. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O’Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *New England Journal of Medicine*. 1999, 341, 549–555.

95. Boelaert K, Franklyn JA. Thyroid hormone in health and disease. *Journal of Endocrinology*. 2005, 187, 1–15.
96. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *Journal of the American Medical Association*. 2004, 291, 228–238.
97. Bernal J, Guadano-Ferraz A, Morte B. Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. *Thyroid* 2003, 13: 1005–1012.
98. Sadock. Kaplan & Sadock's *Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*, 10th Edition. 2007. Chapter 13. Schizophrenia.

12. Anexos.

ANEXO 1. MINI KID.

Nombre del paciente:	_____	Número de protocolo:	_____
Fecha de nacimiento:	_____	Hora en que inició la entrevista:	_____
Nombre del entrevistador:	_____	Hora en que terminó la entrevista:	_____
Fecha de la entrevista:	_____	Duración total:	_____

MÓDULOS	PERÍODO EXPLORADO	CUMPLE LOS CRITERIOS	DSM-IV	ICD-10
A EPISODIO DEPRESIVO MAYOR	Actual (2 semanas)	<input type="checkbox"/>	296.20-296.26 Único	F32.x
	Pasado	<input type="checkbox"/>	296.30-296.36 Recidivante	F33.x
TRASTORNO DEL ESTADO DEL ÁNIMO DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	Actual	<input type="checkbox"/>	293.83	F06.xx
	Pasado	<input type="checkbox"/>	293.83	F06.xx
TRASTORNO DEL ESTADO DEL ÁNIMO INDUCIDO POR SUSTANCIAS	Actual	<input type="checkbox"/>	29x.xx	none
	Pasado	<input type="checkbox"/>	29x.xx	none
EDM CON SÍNTOMAS MELANCÓLICOS	Actual (2 semanas)	<input type="checkbox"/>	296.20-296.26 Único	F32.x
			296.30-296.36 Recurrente	F33.x
B TRASTORNO DISTÍMICO	Actual (Últimos 2 años)	<input type="checkbox"/>	300.4	F34.1
	Pasado	<input type="checkbox"/>	300.4	F34.1
C RIESGO DE SUICIDIO	Actual (Último mes)	<input type="checkbox"/>	ninguno	ninguno
	Riesgo: <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Alto			
D EPISODIO MANÍACO	Actual	<input type="checkbox"/>	296.00-296.06	F30.x-F31.9
	Pasado	<input type="checkbox"/>	296.00-296.06	F30.x-F31.9
EPISODIO HIPOMANÍACO	Actual	<input type="checkbox"/>	296.80-296.89	F31.8-F31.9/F34.0
	Pasado	<input type="checkbox"/>	296.80-296.89	F31.8-F31.9/F34.0
BIPOLAR II DISORDER	Actual	<input type="checkbox"/>	296.89	F31.8
	Pasado	<input type="checkbox"/>	296.89	F31.8
EPISODIO MANÍACO DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	Actual	<input type="checkbox"/>	293.83	F06.30
	Pasado	<input type="checkbox"/>	293.83	F06.30
EPISODIO HIPOMANÍACO DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	Actual	<input type="checkbox"/>	293.83	ninguno
	Pasado	<input type="checkbox"/>	293.83	ninguno
EPISODIO MANÍACO INDUCIDO POR SUSTANCIAS	Actual	<input type="checkbox"/>	291.8-292.84	ninguno
	Pasado	<input type="checkbox"/>	291.8-292.84	ninguno
EPISODIO HIPOMANÍACO INDUCIDO POR SUSTANCIAS	Actual	<input type="checkbox"/>	291.8-292.84	ninguno
	Pasado	<input type="checkbox"/>	291.8-292.84	ninguno
E TRASTORNO DE ANGUSTIA	Actual (Último mes)	<input type="checkbox"/>	300.01/300.21	F40.01-F41.0
	De por Vida	<input type="checkbox"/>	300.01/300.21	F40.01-F41.0
TRASTORNO DE ANSIEDAD CON CRISIS DE ANGUSTIA DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	Actual	<input type="checkbox"/>	293.89	F06.4
TRASTORNO DE ANSIEDAD CON CRISIS DE ANGUSTIA INDUCIDO POR SUSTANCIAS	Actual	<input type="checkbox"/>	291.8-292.89	ninguno
F AGORAFOBIA	Actual	<input type="checkbox"/>	300.22	F40.00
G FOBIA SOCIAL (Trastorno de Ansiedad Social)	Actual (Último mes)	<input type="checkbox"/>	300.23	F40.1
H FOBIA ESPECÍFICA	Actual	<input type="checkbox"/>	300.29	F40.2
I TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO (TOC)	Actual (Último mes)	<input type="checkbox"/>	300.3	F42.8
TOC DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	Actual	<input type="checkbox"/>	293.89	F06.4
TOC INDUCIDO POR SUSTANCIAS	Actual	<input type="checkbox"/>	291.8-292.89	none
J ESTADO POR ESTRES POSTRAUMÁTICO	Actual (Último mes)	<input type="checkbox"/>	309.81	F43.1
K DEPENDENCIA DE ALCOHOL	Últimos 12 Meses	<input type="checkbox"/>	303.9	F10.2x
DEPENDENCIA DE ALCOHOL	De por Vida	<input type="checkbox"/>	303.9	F10.2x
ABUSO DE ALCOHOL	Últimos 12 Meses	<input type="checkbox"/>	305.00	F10.1
ABUSO DE ALCOHOL	De por Vida	<input type="checkbox"/>	305.00	F10.1
L DEPENDENCIA DE SUSTANCIAS (No-alcohólicas)	Últimos 12 Meses	<input type="checkbox"/>	304.00-.90/305.20-.90	F11.0-F19.1
DEPENDENCIA DE SUSTANCIAS (No-alcohólicas)	De por Vida	<input type="checkbox"/>	304.00-.90/305.20-.90	F11.0-F19.1
ABUSO DE SUSTANCIAS (No-alcohólicas)	Últimos 12 Meses	<input type="checkbox"/>	304.00-.90/305.20-.90	F11.0-F19.1
M TRASTORNOS PSICOTICOS	De por Vida	<input type="checkbox"/>	295.10-295.90/297.1/	F20.xx-F29
	Actual	<input type="checkbox"/>	297.3/293.81/293.82/ 293.89/298.8/298.9	
TRASTORNO DEL ESTADO DEL ÁNIMO CON SÍNTOMAS PSICÓTICOS	Actual	<input type="checkbox"/>	296.24	F32.3/F33.3
ESQUIZOFRENIA	Actual	<input type="checkbox"/>	295.10-295.60	F20.xx
	De por Vida	<input type="checkbox"/>	295.10-295.60	F20.xx
TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO	Actual	<input type="checkbox"/>	295.70	F25.x
	De por Vida	<input type="checkbox"/>	295.70	F25.x
TRASTORNO ESQUIZOFRENIFORME	Actual	<input type="checkbox"/>	295.40	F20.8
	De por Vida	<input type="checkbox"/>	295.40	F20.8
TRASTORNO PSICÓTICO BREVE	Actual	<input type="checkbox"/>	298.8	F23.80-F23.81
	De por Vida	<input type="checkbox"/>	298.8	F23.80-F23.81

	TRASTORNO DELIRANTE	Actual	<input type="checkbox"/>	297.1	F22.0
		De por Vida	<input type="checkbox"/>	297.1	F22.0
	TRASTORNO PSICÓTICO DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	Actual	<input type="checkbox"/>	293.xx	F06.0-F06.2
		De por Vida	<input type="checkbox"/>	293.xx	F06.0-F06.2
	TRASTORNO PSICÓTICO INDUCIDO POR SUSTANCIAS	Actual	<input type="checkbox"/>	291.5-292.12	none
		De por Vida	<input type="checkbox"/>	291.5-292.12	none
	TRASTORNO PSICÓTICO NO ESPECIFICADO	Actual	<input type="checkbox"/>	298.9	F29
		De por Vida	<input type="checkbox"/>	298.9	F29
	TRASTORNO DEL ESTADO DEL ÁNIMO CON SÍNTOMAS PSICÓTICOS	De por Vida	<input type="checkbox"/>		F31.X3/F31.X2/F31.X5
	TRASTORNO DEL ESTADO DEL ÁNIMO NO ESPECIFICADO	De por Vida	<input type="checkbox"/>	296.90	F39
	EPISODIO DEPRESIVO MAYOR CON SÍNTOMAS PSICÓTICOS	Actual	<input type="checkbox"/>	296.24	F33.X3
		Pasado	<input type="checkbox"/>	296.24	F33.X3
	TRASTORNO BIPOLAR I CON SÍNTOMAS PSICÓTICOS	Actual	<input type="checkbox"/>	296.04-296.64	F31.X2/F31.X5
		Pasado	<input type="checkbox"/>	296.04-296.64	F31.X2/F31.X5
N	ANOREXIA NERVIOSA	Actual (Últimos 3 Meses)	<input type="checkbox"/>	307.1	F50.0
O	BULIMIA NERVIOSA	Actual (Últimos 3 Meses)	<input type="checkbox"/>	307.51	F50.2
	BULIMIA NERVIOSA TIPO PURGATIVO	Actual	<input type="checkbox"/>	307.51	F50.2
	BULIMIA NERVIOSA TIPO NO-PURGATIVO	Actual	<input type="checkbox"/>	307.51	F50.2
	ANOREXIA NERVIOSA, TIPO COMPULSIVO/PURGATIVO	Actual	<input type="checkbox"/>	307.1	F50.0
	ANOREXIA NERVIOSA, TIPO RESTRICTIVO	Actual	<input type="checkbox"/>	307.1	F50.0
P	TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA	Actual (Últimos 6 Meses)	<input type="checkbox"/>	300.02	F41.1
	TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	Actual	<input type="checkbox"/>	293.89	F06.4
	TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA INDUCIDO POR SUSTANCIAS	Actual	<input type="checkbox"/>	291.8-292.89	none
Q	TRASTORNO ANTISOCIAL de la PERSONALIDAD	De por Vida	<input type="checkbox"/>	301.7	F60.2
R	TRASTORNO DE SOMATIZACIÓN	De por Vida	<input type="checkbox"/>	330.81	F45.0
		Actual	<input type="checkbox"/>		
S	HIPOCONDRIA	Actual	<input type="checkbox"/>	300.7	F45.2
T	TRASTORNO DISMÓRFICO CORPORAL	Actual	<input type="checkbox"/>	300.7	F45.2
U	TRASTORNO POR DOLOR	Actual	<input type="checkbox"/>	300.89/307.8	F45.4
V	TRASTORNO DE LA CONDUCTA (DISOCIAL)	Últimos 12 Meses	<input type="checkbox"/>	312.8	F91.8
W	TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD (Niños/Adolescentes)	Últimos 6 Meses	<input type="checkbox"/>	314.00/314.01	F90.0/F90.9/ F98.8
	TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD (Adultos)	De por Vida	<input type="checkbox"/>	314.00/314.01	F90.0/F98.8
		Actual	<input type="checkbox"/>		
X	TRASTORNOS ADAPTATIVOS	Actual	<input type="checkbox"/>	309.xx	F43.xx
Y	TRASTORNO DISFÓRICO PREMENSTRUAL	Actual	<input type="checkbox"/>		
Z	TRASTORNO MIXTO DE ANSIEDAD y DEPRESIÓN	Actual	<input type="checkbox"/>		

ADVERTENCIA

AUNQUE EL PACIENTE TENGA UN CLARO ESTRESOR QUE PUEDA AGRAVAR SUS SÍNTOMAS, PRIMERO EXPLORE TODOS LOS OTROS DIAGNÓSTICOS. NUNCA USE EL DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO ADAPTATIVO SI LOS SÍNTOMAS DEL PACIENTE CUMPLEN CON LOS CRITERIOS DE CUALQUIERA OTRO DE LOS TRASTORNOS.

ANEXO 2. Escala de Síntomas Positivos y Negativos para Esquizofrenia (PANSS).

ESCALA DE SÍNTOMAS POSITIVOS Y NEGATIVOS PARA LA ESQUIZOFRENIA PANNS

Nombre del paciente: _____ Fecha _____
Evaluador _____
Evaluación _____

Instrucciones: Marque con un círculo la evaluación apropiada para cada ítem de la entrevista clínica que se especifica a continuación. Consulte el manual de evaluación para las definiciones de los ítems, la descripción de los puntos concretos y el procedimiento para la puntuación.

1 = ausente; 2 = mínimo; 3 = leve; 4 = moderado; 5 = moderadamente severo; 6 = severo; 7 = extremo.

1) SUBESCALA POSITIVA

P1	Delirios	1	2	3	4	5	6	7
P2	Desorganización conceptual	1	2	3	4	5	6	7
P3	Conducta alucinatoria	1	2	3	4	5	6	7
P4	Excitación	1	2	3	4	5	6	7
P5	Grandiosidad	1	2	3	4	5	6	7
P6	Susplicacia/persecución	1	2	3	4	5	6	7
P7	Hostilidad	1	2	3	4	5	6	7

2) SUBESCALA NEGATIVA

N1	Afecto adormecido o embotado	1	2	3	4	5	6	7
N2	Retirada emocional	1	2	3	4	5	6	7
N3	Empatía limitada	1	2	3	4	5	6	7
N4	Retirada social apática/pasiva	1	2	3	4	5	6	7
N5	Dificultad para pensar en abstracto	1	2	3	4	5	6	7
N6	Dificultad para la conversación fluida	1	2	3	4	5	6	7
N7	Pensamiento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7

3) SUBESCALA PSICOPATOLOGICA GENERAL

G1	Preocupación Somática	1	2	3	4	5	6	7
G2	Ansiedad	1	2	3	4	5	6	7
G3	Sentimiento de culpabilidad	1	2	3	4	5	6	7
G4	Tensión	1	2	3	4	5	6	7

G5	Manerismo y actitud postural	1	2	3	4	5	6	7
G6	Depresión	1	2	3	4	5	6	7
G7	Retraso motor	1	2	3	4	5	6	7
G8	Falta de cooperación	1	2	3	4	5	6	7
G9	Contenidos de pensamientos inusuales	1	2	3	4	5	6	7
G10	Desorientación	1	2	3	4	5	6	7
G11	Atención deficiente	1	2	3	4	5	6	7
G12	Falta de juicio y discernimiento	1	2	3	4	5	6	7
G13	Alteración de la voluntad	1	2	3	4	5	6	7
G14	Deficiente control de los impulsos	1	2	3	4	5	6	7
G15	Preocupación	1	2	3	4	5	6	7
G16	Evitación social activa	1	2	3	4	5	6	7

ESCALA	TOTAL	PERCENTIL
Positiva	_____	_____
Negativa	_____	_____
Psicopatología General	_____	_____
Compuesta	_____	_____
TOTAL	[_____]	

ANEXO 3. Carta Consentimiento y Asentimiento Informado.

Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N Navarro” Consentimiento Informado

Autorización para participar en un proyecto de investigación

Título del Estudio: ESTUDIO COMPARATIVO DEL TRATAMIENTO RECOMENDADO POR LA GUÍA CLÍNICA DE ESQUIZOFRENIA VS EL TRATAMIENTO HABITUAL EN EL HOSPITAL PSIQUIATRICO INFANTIL “DR JUAN N NAVARRO”: EFECTO SOBRE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO, LA EFICACIA SOBRE LOS SÍNTOMAS, LA FRECUENCIA Y SEVERIDAD DE EFECTOS COLATERALES Y EL FUNCIONAMIENTO GLOBAL DEL PACIENTE

1.- Naturaleza y objetivo de este estudio

Se nos ha pedido a mí y a mi hijo (a) que participe en un estudio de investigación donde se incluirán 80 adolescentes. Este estudio se realiza con el fin de comparar la eficacia del tratamiento marcado en las guías clínicas de tratamiento vs la del tratamiento habitual que reciben los pacientes dentro de este hospital.

Se nos ha informado que la esquizofrenia es un padecimiento que tiene como síntomas principales problemas en el pensamiento, alucinaciones (percibir sonidos o imágenes que no existen), desorganización de la conducta y de las emociones. Puesto que mi hijo (a) tiene estos síntomas, el médico le ha diagnosticado esquizofrenia.

Esta enfermedad se trata con medicamentos antipsicóticos, que ayudan a reducir las alucinaciones, organizan el pensamiento y la conducta de los pacientes; el tratamiento también puede incluir terapias y programas especializados (educación sobre la enfermedad, escuelas, actividades, etc.), que forman el tratamiento psicosocial.

2.- Explicación de los procedimientos a seguir

El estudio tendrá una duración de seis meses, a lo largo de este tiempo mi hijo (a) seguirá un tratamiento y será evaluado con regularidad para determinar cambios en sus síntomas. Mi hijo(a) será valorado(a) en esta institución, se le hará una entrevista inicial con un médico psiquiatra para confirmar el diagnóstico y determinar la severidad de la esquizofrenia. Después será asignado a uno de dos tratamientos al azar, llamados tratamiento habitual (TH) o tratamiento de acuerdo a la guía (GUIA). Si se le asigna TH recibirá el tratamiento que su médico tratante determine, ya sea medicamentos que el médico recetará o una combinación de medicamentos con terapia o servicios de rehabilitación; si se le asigna GUIA se le recetarán medicamentos y recibirá orientación sobre su enfermedad y cómo manejarla; el equipo de investigación nos comunicará a qué grupo fuimos asignados.

En la primera visita del estudio se hará una entrevista para evaluar los síntomas, se realizará un examen físico y se solicitarán exámenes de laboratorio para obtener información sobre el estado general de salud de mi hijo(a). Posteriormente se le citará a evaluación cada tres semanas y a partir del tercer mes, cada mes hasta la última evaluación, al terminar el mes 6. En estas evaluaciones se entrevistará a mi hijo(a) para preguntar sobre sus síntomas, si tiene molestias físicas y sus actividades dentro y fuera de casa. Estas visitas para evaluación serán independientes de las visitas a su médico tratante o a los programas de tratamiento psicosocial que se le indiquen. Al terminar el mes 3 y el mes 6 de tratamiento se repetirán los exámenes de laboratorio.

En sus visitas a su médico tratante, él extenderá las recetas para la compra del o los medicamentos que mi hijo(a) necesite.

En el caso de los tratamientos psicosociales, si mi hijo es asignado al grupo GUIA se nos pedirá que la familia acuda a tres sesiones de una hora y media para recibir información acerca de la esquizofrenia. Mi hijo deberá acudir a un programa de nueve sesiones de una hora y media para recibir adiestramiento en habilidades de comunicación y en hábitos de vida saludable. Si mi hijo es asignado al grupo TH su médico tratante le enviará a los servicios de psicoterapia o rehabilitación de acuerdo a su criterio.

La participación en este estudio es totalmente voluntaria. Si decidimos no participar mi hijo recibirá la valoración y el tratamiento habitual dentro de este hospital.

3.- Riesgos y malestares previsible

Mi hijo (a) puede experimentar molestias por los efectos colaterales de los medicamentos antipsicóticos, como por ejemplo somnolencia, temblor en las manos, inquietud, aumento en el apetito y el peso. Su médico tratante evaluará estas molestias y decidirá los pasos a seguir para disminuirlas o suspenderlas. Mi hijo(a) y yo podemos acudir al servicio de Urgencias de este hospital en cualquier momento si se presenta alguna molestia o sus síntomas empeoran.

4.- Beneficios posibles del estudio

Mi hijo (a) recibirá una evaluación de memoria, capacidad para concentrarse y resolver problemas específicamente diseñada para pacientes esquizofrénicos que solamente recibirán los pacientes participantes de este estudio.

Se nos informó que las visitas de evaluación de mi hijo(a) no tendrá costo; tampoco tendrán costo las consultas relacionadas a su tratamiento psicoterapéutico o las sesiones de orientación sobre su enfermedad durante los seis meses del estudio.

Además de los beneficios para mi hijo (a), se espera que los resultados de este estudio ayuden a mejorar la atención de los adolescentes con esquizofrenia en este y otros hospitales.

5.- Suspensión del estudio

Se nos informó que el investigador a cargo puede retirar a mi hijo(a) del estudio basándose en su criterio para mejorar la atención médica que recibe, o si él (ella) no puede seguir las instrucciones durante la evaluación o no toma el tratamiento como se le indique.

6.- Preguntas sobre el estudio

Si tenemos preguntas podemos dirigirnos a la Dra. Rosa Elena Ulloa al teléfono 55-73-48-44 ext 233 o al psicólogo Julio César Flores Lázaro en el Comité de Ética en Investigación al teléfono 55-73-48-44 ext 123.

7.- Derecho a retirarse del estudio

Mi hijo (a) y yo podemos retirarnos del estudio en cualquier momento y recibir el tratamiento que ofrece esta institución sin que esto afecte la atención médica futura de mi hijo(a). Si deseo retirar a mi hijo(a) del estudio, debo notificarlo al investigador.

8.- Confidencialidad

Se nos mencionó que la información obtenida de mi hijo(a) se mantendrá confidencial y que en la divulgación de los resultados de la evaluación y el tratamiento de mi hijo(a) no se dará a conocer su identidad.

Título del Estudio: ESTUDIO COMPARATIVO DEL TRATAMIENTO RECOMENDADO POR LA GUÍA CLÍNICA DE ESQUIZOFRENIA VS EL TRATAMIENTO HABITUAL EN EL HOSPITAL PSIQUIATRICO INFANTIL "DR. JUAN N. NAVARRO": EFECTO SOBRE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO, LA EFICACIA SOBRE LOS SÍNTOMAS, LA FRECUENCIA Y SEVERIDAD DE EFECTOS COLATERALES Y EL FUNCIONAMIENTO GLOBAL DEL PACIENTE

Consentimiento

Mi hijo(a) y yo hemos leído la información anterior, se nos ha ofrecido amplia oportunidad de formular preguntas y las respuestas recibidas son satisfactorias. Por la presente aceptamos participar en este estudio.

_____ Nombre y firma del participante	_____ Fecha
_____ Nombre y firma del padre o tutor	_____ Fecha
_____ Nombre y firma de la madre o tutora	_____ Fecha
_____ Nombre y firma del investigador	_____ Fecha
_____ Nombre y firma del testigo	_____ Fecha
_____ Nombre y firma del testigo	_____ Fecha

Asentimiento del Paciente Pediátrico

Título del Estudio: ESTUDIO COMPARATIVO DEL TRATAMIENTO RECOMENDADO POR LA GUÍA CLÍNICA DE ESQUIZOFRENIA VS EL TRATAMIENTO HABITUAL EN EL HOSPITAL PSIQUIATRICO INFANTIL "DR JUAN N NAVARRO": EFECTO SOBRE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO, LA EFICACIA SOBRE LOS SÍNTOMAS, LA FRECUENCIA Y SEVERIDAD DE EFECTOS COLATERALES Y EL FUNCIONAMIENTO GLOBAL DEL PACIENTE

1.- Naturaleza y objetivo de este estudio

Te pedimos que participes en un estudio de investigación donde se incluirán 80 adolescentes. Este estudio se realiza con el fin de comparar la eficacia del tratamiento marcado en las guías clínicas de tratamiento en comparación con el tratamiento habitual que reciben los pacientes dentro de este hospital.

Te informamos que la esquizofrenia es un padecimiento que tiene como síntomas principales problemas en el pensamiento, alucinaciones (percibir sonidos o imágenes que no existen), desorganización de la conducta y de las emociones. Puesto que tú tienes estos síntomas, el médico te ha diagnosticado esquizofrenia.

Esta enfermedad se trata con medicamentos antipsicóticos, que te ayudan a reducir las alucinaciones, organizan tu pensamiento y conducta; el tratamiento también puede incluir terapias y programas especializados (educación sobre la enfermedad, escuelas, actividades, etc.), que forman el tratamiento.

2.- Explicación de los procedimientos a seguir

El estudio tendrá una duración de seis meses. A lo largo de este tiempo seguirás un tratamiento y serás evaluado(a) con regularidad para determinar cambios en tus síntomas. Serás valorado(a) en esta institución, un médico psiquiatra te hará una entrevista inicial para confirmar el diagnóstico. Después serás asignado(a) a uno de dos tratamientos al azar, llamados: tratamiento habitual (TH) o tratamiento de acuerdo a la guía (GUIA). Si se te asigna TH recibirás el tratamiento que tu médico tratante determine, ya sea medicamentos que el médico recetará o una combinación de medicamentos con terapia o servicios de rehabilitación; si se te asigna a GUIA se te recetarán medicamentos y recibirás orientación sobre tu enfermedad y cómo manejarla. El equipo de investigación te comunicará a qué grupo fuiste asignado.

En la primera visita del estudio se hará una entrevista para evaluar tus síntomas, se realizará un examen físico y se solicitarán exámenes de laboratorio para obtener información sobre tu estado general de salud. Posteriormente se te citará a evaluación cada tres semanas y a partir del tercer mes, cada mes hasta la última evaluación, al terminar el mes 6. En estas evaluaciones te entrevistarán para preguntarte sobre tus síntomas, si tienes molestias físicas y tus actividades dentro y fuera de casa. Estas visitas para evaluación serán independientes de las visitas a tu médico tratante o a los programas de tratamiento psicosocial que se te indiquen. Al terminar el mes 3 y el mes 6 de tratamiento se repetirán los exámenes de laboratorio.

En las visitas a tu médico tratante, él extenderá las recetas para la compra del o los medicamentos que necesites.

En el caso de los tratamientos psicosociales, si eres asignado al grupo GUIA pediremos a tu familia acudir a tres sesiones de una hora y media para recibir información acerca de la esquizofrenia. Tú deberás acudir a un programa de nueve sesiones de una hora y media para recibir adiestramiento en habilidades de comunicación y en hábitos de vida saludable. Si eres asignado al grupo TH tu médico tratante te enviará a los servicios de psicoterapia o rehabilitación de acuerdo a su criterio.

Tu participación en este estudio es totalmente voluntaria. Si decides no participar recibirás la valoración y el tratamiento habitual dentro de este hospital.

3.- Riesgos y malestares previsibles

Puedes experimentar molestias por los efectos colaterales de los medicamentos antipsicóticos, como por ejemplo somnolencia, temblor en las manos, inquietud, aumento en el apetito y el peso. Tu médico tratante evaluará estas molestias y decidirá los pasos a seguir para disminuirlas o suspenderlas. Tú puedes acudir al servicio de Urgencias de este hospital en cualquier momento si se presenta alguna molestia o tus síntomas empeoran.

4.- Beneficios posibles del estudio

Recibirás una evaluación de memoria, capacidad para concentrarse y resolver problemas específicamente diseñada para pacientes esquizofrénicos que solamente recibirán los pacientes participantes de este estudio.

Tus visitas de evaluación no tendrán costo; tampoco tendrán costo las consultas relacionadas a tu tratamiento psicoterapéutico o las sesiones de orientación sobre tu enfermedad durante los seis meses del estudio.

5.- Suspensión del estudio

Es posible que el investigador a cargo pueda retirarte del estudio basándose en su criterio para mejorar la atención médica que recibes, si tienes vida sexual activa y no deseas usar métodos anticonceptivos, si eres mujer y te embarazas o si no puedes seguir las instrucciones durante la evaluación o no tomas el tratamiento como se te indique.

6.- Preguntas sobre el estudio

Si tienes preguntas puedes dirigirte a la Dra. Rosa Elena Ulloa al teléfono 55-73-48-44 ext 233 o al psicólogo Julio César Flores Lázaro en el Comité de Ética en Investigación al teléfono 55-73-48-44 ext 123.

7.- Derecho a retirarse del estudio

Tú y tu familia pueden retirarse del estudio en cualquier momento y recibir el tratamiento que ofrece esta institución sin que esto afecte la tu atención médica futura. Si desean retirarse del estudio deben notificarlo al investigador.

8.- Confidencialidad

La información obtenida durante el estudio se mantendrá confidencial y en la divulgación de los resultados de la evaluación y el tratamiento no se dará a conocer tu identidad.

He leído la información anterior y me han explicado su contenido. Estoy de acuerdo en participar en este estudio de investigación.

Nombre y firma del participante

Fecha

Nombre y firma del padre o tutor

Fecha

Nombre y firma de la madre o tutora

Fecha

ANEXO 4. Aprobación de Protocolo de Tesis del Comité de Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”.

Comisión Nacional de Institutos de Salud y Hospitales de Alta Especialidad
Servicios de Atención Psiquiátrica
Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”



SECRETARÍA
DE SALUD

SALUD

Oficio: DI/CI/791/0612
Asunto: Aprobación
México, D.F., a 5 de Junio de 2012.

DR. GILBERTO MEDINA HERNÁNDEZ
PRESENTE

Por este medio le informamos que el proyecto de investigación titulado “**Alteración de la función tiroidea en adolescentes con esquizofrenia**”, registrado en esta División de Investigación como proyecto derivado del protocolo “Adolescentes con esquizofrenia en rehabilitación (ACER)” con la clave **113/02/0811/td**, como trabajo de tesis para obtener la Diplomación en la Especialidad de Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia, ha sido **APROBADO**.

Se notifican las siguientes obligaciones que adquiere en calidad de tesista:

- Entregar una copia del presente a sus tutores, así como a la División de enseñanza.
- Entregar su primer informe semestral del desarrollo del estudio durante la primera semana del mes de junio del año en curso con firma de sus tutores, así como de los productos derivados (presentaciones en congresos, etc.), así como su formato de registro de pacientes de su investigación.
- Entregar dos ejemplares del producto final de la tesis, uno para el área de investigación y otro como acervo para la biblioteca del hospital incluyendo los sellos de la biblioteca de la UNAM y del HPIDJNN.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dra. Ma. Elena Márquez Caraveo
Presidenta del Comité de Investigación

C.c.p Registro de productividad del HPIDJNN
Archivo.

ANEXO 5. Aprobación del Comité de Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro" del Proyecto Adolescentes con Esquizofrenia en Rehabilitación (ACER).

Comisión Nacional de Institutos de Salud y Hospitales de Alta Especialidad
Servicios de Atención Psiquiátrica
Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"



SECRETARÍA
DE SALUD



Asunto: Aprobación
México, D.F., a 1 de Agosto de 2011.

DRA. ROSA ELENA ULLOA FLORES
UNIDAD DE PSICOFARMACOLOGÍA DEL DESARROLLO
P R E S E N T E

Por este medio le informamos que el proyecto "Adolescentes con esquizofrenia en rehabilitación (ACER)", donde usted es investigador principal, a sido APROBADO y queda registrado en esta División de Investigación con la clave I13/02/0811 y debe pasar al comité de ética para su evaluación.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DRA. LILIA ALBORES GALLO
PRESIDENTA DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN.

C.c.p. Dra. Ana Teresa Diaz Calvo. UAV. Presente
Dr. Eduardo Arroyo Garcia. UAV. Presente
Dra. Miriam del Valle. UAM. Presente
Dra. Gabriela Santos Mendoza. UAM. Presente
Dr. Victor Manuel Velázquez López. PROSERPH-HPIJNN. Presente
Dra. Pamela Silvia Calle Portugal. Residente de Paidopsiquiatra Infantil y de la adolescencia. Presente

ANEXO 6. Aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro” del Proyecto Adolescentes con Esquizofrenia en Rehabilitación (ACER).

Comisión Nacional de Institutos de Salud y Hospitales de Alta Especialidad
Servicios de Atención Psiquiátrica
Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”

No. de oficio: CEI/105
Asunto: Dictamen de aprobación

México, D.F., a 17 de octubre de 2011

SECRETARÍA
DE SALUD



DRA. ROSA ELENA ULLOA FLORES INVESTIGADOR PRINCIPAL DEL PROYECTO

Comunico a usted que el Comité de Ética en Investigación, ha evaluado el protocolo titulado: *‘Estudio comparativo del tratamiento recomendado por la guía clínica de esquizofrenia vs el tratamiento habitual en el Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”: efecto sobre la adherencia al tratamiento, la eficacia sobre los síntomas, la frecuencia y severidad de efectos colaterales y el funcionamiento global del paciente’*, clave de identificación en el hospital II3/02/0811, estudio presentado por usted a este Comité, como investigadora principal.

El Comité de Ética en Investigación decide dar al protocolo el carácter de **aprobado**.

Tengo a bien recordarle que debe cumplir con la obligación de notificar a este comité sobre todo evento que modifique las condiciones éticas del proyecto, de comunicar el inicio del reclutamiento y la finalización del estudio, y de entregar por escrito un informe final.

Los compromisos con el hospital incluyen la imprescindible devolución de los resultados a los pacientes y a sus padres o tutores, participantes en el protocolo como sujetos de estudio.

Atentamente.

PSIC. VERÓNICA PÉREZ BARRÓN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA
EN INVESTIGACIÓN



C.c.p. Dra. Dora María Pérez Ordaz.- Directora del Hospital.
Archivo de la Comisión de Investigación
Archivo del Comité de Ética en Investigación.