



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN:
SALVADOR ZUBIRÁN
RESIDENCIA EN NEUROPSICOLOGÍA CLÍNICA

DIFERENCIAS NEUROPSICOLÓGICAS ENTRE EL ESTADO HIPOTIROIDEO Y
EUTIROIDEO: UN ESTUDIO EN PACIENTES CON CÁNCER TIROIDEO

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRA EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:
JEZLÍA HEPSIBA ALONSO SÁNCHEZ

TUTORA: DRA. ÁLICIA ELVIRA VÉLEZ GARCÍA
FACULTAD DE PSICOLOGÍA, UNAM

REVISORA: DRA. MARÍA DOLORES RODRÍGUEZ ORTIZ
FACULTAD DE PSICOLOGÍA, UNAM

TUTORA EXTERNA: DRA. SOFÍA SÁNCHEZ ROMÁN
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN:
SALVADOR ZUBIRÁN

JURADO A: DR. FELIPE CRUZ PÉREZ
FACULTAD DE PSICOLOGÍA, UNAM

JURADO B: DRA. NATASHA VIVIANA ALCOCER CASTILLEJOS
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN:
SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, AGOSTO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

*A mis tres ángeles en el cielo: Tita, Male y Juno.
Tita: me enseñaste el significado más sincero y puro del amor, la bondad y la fe.
Male: me enseñaste que no hay límites que valgan.
Juno: siempre en mi corazón. El cielo te ve crecer.*

Agradecimientos

A mi alma máter, la UNAM, por abrirme una vez más las puertas hacia el conocimiento, la superación personal y el enriquecimiento profesional. No hay palabras que agradezcan lo suficiente todo lo que me ha brindado. Al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán por abrirme las puertas en las áreas de consulta externa en neuropsicología y psicología.

Gracias a los miembros de mi comité, por su tiempo y conocimiento que sin duda enriquecieron e hicieron posible esta Tesis. Mi especial agradecimiento a las Doctoras Alicia Vélez, Sofía Sánchez y Natasha Alcocer por confiar en mí para continuar y concluir este proyecto.

A los pacientes que participaron en este proyecto, gracias por su tiempo y confianza, sin los cuales no hubiera sido posible este proyecto.

Agradezco a todos mis profesores y mentores durante la maestría. Espero que su vocación, pasión y esfuerzo se vea retribuida en el crecimiento de sus alumnos. Con especial cariño, mi gratitud para Felipe Cruz y Shizue Aoki, de quienes espero seguir aprendiendo y compartiendo momentos.

Gracias a mi familia por siempre hacerme fuerte, estar ahí y darme todo su apoyo. Losailovius.

Todo mi amor y gratitud para Sergio Guerrero: mi amor. Gracias por sostenerme e impulsarme en este proceso, por nunca dudar de mí y siempre acompañarme. Te amo mucho y espero que la vida nos permita seguir caminando juntos.

A mis compañeros de la “geñeración”: Leilani Nájera, Natali Lagarda, Florencia Rubio, Erica Lobato, Manuel Arroyo, Diana Sifuentes, Elsa Mendoza y Arturo Arreguín, por acompañar con tanta risa y buena vibra; aligeraron mis cargas. Gracias por dejarme aprender de y con ustedes. Sé que nuestro camino juntos todavía es largo. Los quiero.

A Fernanda Lee y Daniela Hernández por apoyarme desde que esto era solo un sueño. Las quiero.

Contenido

Resumen	5
Fisiología de la Tiroides	6
Síntesis de las Hormonas Tiroideas.....	6
Funciones de las Hormonas Tiroideas.....	8
Funciones de las Hormonas Tiroideas en la Periferia	8
Funciones de las Hormonas Tiroideas en el Sistema Nervioso Central	9
Hipotiroidismo.....	11
Efectos del Hipotiroidismo en el Sistema Nervioso Central	16
Cáncer Diferenciado de Tiroides.....	21
Terapia con Yodo Radioactivo.....	22
Tratamiento del Hipotiroidismo	22
Evaluación Neuropsicológica.....	23
Funciones Neuropsicológicas.....	25
Orientación	25
Neurobiología de la Orientación.....	26
Evaluación de la Orientación.....	28
Atención	28
Modelo de Posner y Petersen	31
Evaluación de la Atención.....	37
Memoria	38
Neurobiología de la Memoria.....	41
Memoria Declarativa	41
Memoria Semántica.....	45
Memoria Procedimental	46
Evaluación de la Memoria.....	47
Funciones Ejecutivas	49
Memoria de Trabajo	51
Flexibilidad Mental	52
Control Inhibitorio.....	53
Planeación.....	53
Fluidez	54
Evaluación de las funciones ejecutivas	55
Estudios Neuropsicológicos en el Hipotiroidismo	56

Atención	57
Memoria Verbal.....	58
Memoria Visoespacial	60
Psicomotricidad	61
Funciones ejecutivas.....	61
Memoria de Trabajo	62
Flexibilidad mental	62
Control Inhibitorio.....	63
Cambios Neuropsicológicos posteriores al Reemplazo Hormonal	63
Atención	64
Memoria Verbal.....	64
Memoria Visoespacial	66
Psicomotricidad	66
Funciones Ejecutivas	67
Memoria de Trabajo	67
Control inhibitorio	68
Método.....	68
Justificación	68
Pregunta de Investigación.....	70
Objetivo General.....	70
Objetivos Específicos	70
Variables	71
Hipótesis	72
Tipo de Estudio.....	73
Muestra	73
Participantes	73
Criterios de Inclusión	73
Criterios de Exclusión	74
Instrumentos	74
Procedimiento.....	76
Resultados.....	77
Datos Sociodemográficos y Clínicos.....	77
Relación entre Puntuaciones Totales y Depresión	78
Diferencias entre Puntuaciones Totales.....	81

Diferencias entre Subpruebas	85
Discusión	116
Conclusiones.....	127
Limitaciones y Sugerencias	128
Referencias	129

Resumen

El papel de las hormonas tiroideas (HT) durante el neurodesarrollo se ha descrito ampliamente; sin embargo, recientemente se ha planteado que la influencia de estas sobre el cerebro, su funcionamiento y, por ende, la cognición, se mantiene hasta la adultez, sugiriendo una afectación neuropsicológica ante la alteración de los niveles de HT, como en el hipotiroidismo, en el cual los niveles de hormonas tiroideas, tiroxina (T4) y triyodotiroinina (T3), se encuentran por debajo de los niveles esperados, al mismo tiempo que la tirotrópina (TSH), hormona estimuladora de la tiroides, se encuentra elevada.

El presente estudio tuvo como objetivo indagar la relación entre hipotiroidismo y cognición a través de la evaluación a pacientes con diagnóstico de carcinoma de tiroides, durante un estado hipotiroideo previo a terapia con yodo radioactivo y, posteriormente, en estado eutiroideo, a través de la prueba estandarizada NEUROPSI Atención y Memoria. En concordancia con el objetivo, se realizó la documentación sobre la fisiología de la tiroides y las hormonas tiroideas, el cáncer tiroideo diferenciado, su tratamiento y el hipotiroidismo. De igual forma, se conceptualizan los procesos evaluados en la presente como, orientación, atención, memoria y funciones ejecutivas. Por último, se presentan los resultados encontrados en distintas investigaciones que han realizado evaluaciones neuropsicológicas en el hipotiroidismo y si se presentan cambios una vez que los niveles de hormonas tiroideas se han restaurado.

Los resultados estadísticos arrojaron diferencias significativas en el desempeño neuropsicológico global de las participantes y en procesos específicos como psicomotricidad, control inhibitorio, memoria asociativa y abstracción. De igual forma, descriptivamente, se observó una tendencia a la normalización de las ejecuciones en la mayoría de los procesos evaluados, permitiendo concluir que las alteraciones cognitivas derivadas de los niveles bajos de HT pueden llegar a ser reversibles una vez que se encuentran en estado eutiroideo.

Fisiología de la Tiroides

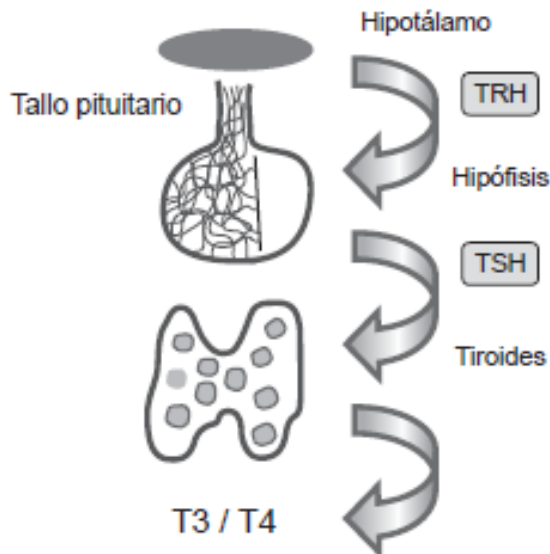
La tiroides es una glándula situada debajo de la laringe y a ambos lados de la tráquea. Su principal función es la síntesis y secreción de la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3), las cuales ayudan al cuerpo a utilizar energía, mantener la temperatura corporal y a que el cerebro, corazón, músculos y otros órganos funcionen con normalidad (Guyton y Hall, 2006). La tiroides se compone de un número elevado de folículos cerrados, los cuales contienen una sustancia denominada coloide, siendo su principal componente una glucoproteína de gran tamaño: la tiroglobulina, la cual contiene a las hormonas tiroideas en su estructura.

Síntesis de las Hormonas Tiroideas

La síntesis de las hormonas tiroideas (HT), se encuentra regulada a través de un mecanismo de retroalimentación negativa desde el sistema nervioso central (SNC), específicamente, desde el hipotálamo y la adenohipófisis (Guyton y Hall, 2006). Los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo producen y secretan la hormona llamada tiroliberina u hormona liberadora de tirotropina (TRH por sus siglas en inglés *Thyrotropin-releasing Hormone*), la cual es transportada a través de los vasos porta hacia la adenohipófisis (Rocca, 2014), respondiendo con el incremento de la producción de la hormona tirotropina (TSH, por sus siglas en inglés *Thyroid-Stimulating Hormone*). En la figura 1 se presenta el esquema de dicho mecanismo de regulación.

Figura 1.

Eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo.



Nota: TRH: Hormona liberadora de tirotropina; TSH: Tirotropina; T3: Triyodotironina; T4: Tiroxina. Tomada de *Manual Diagnóstico y Tratamiento del Hipotiroidismo* (p. 22) por Rocca, N. J. (Ed.). (2014). Mujica y Asociados S. A. C.

La TSH se dirige a la tiroides, donde estimula diversos procesos, entre ellos la liberación de las HT que se encuentran almacenadas y el proceso de atrapamiento de yodo, el cual es esencial para la producción de HT debido a que forma parte de la estructura de estas (García, 2016; Guyton y Hall, 2006). Una vez liberadas al torrente sanguíneo, circulan en su mayoría unidas a proteínas plasmáticas como la albumina, globulina y transtiretina, que son las encargadas de dirigir las hacia sus distintos órganos blanco (García, 2016; Rocca, 2014). Es importante mencionar que, este proceso de unión es reversible y que solo la hormona “libre” se encuentra biológicamente disponible para los tejidos.

Funciones de las Hormonas Tiroideas

Alrededor del 93% de las hormonas con actividad metabólica secretadas por la tiroides, corresponde a T4 y el 7% restante a T3. Sin embargo, con el tiempo, casi toda la T4 es convertida a T3 a través de las desyodasas (enzimas), considerando la T4 como una prohormona y a la T3 como la forma activa (Rocca, 2016). Aunque sus funciones son cualitativamente similares, difieren en la rapidez e intensidad de su acción (Guyton y Hall, 2006).

El principal mecanismo de acción de las HT es a nivel génico, es decir, en la expresión de determinados genes, ya sea una regulación al alta o a la baja de estos. Debido que sus receptores se localizan a nivel nuclear, se requieren de distintos transportadores que lleven las HT al interior de la célula (Rocca, 2016).

En los siguientes apartados se presentan las funciones y efectos de las HT, dividiéndolas en dos categorías, periféricas y centrales.

Funciones de las Hormonas Tiroideas en la Periferia

Como se ha mencionado anteriormente, las HT ejercen algún efecto en la mayoría de los órganos y tejidos del organismo. El efecto general de las HT es el aumento generalizado de la actividad funcional de todo el organismo. Los efectos de estas en la periferia se pueden resumir de la siguiente forma (Rocca, 2016):

- Aumentan el consumo de O² de casi todos los tejidos metabólicamente activos.
- Aumentan la síntesis de proteínas en casi todos los tejidos corporales.
- Aumentan la actividad de la ATPasa de sodio (Na⁺) y potasio (K⁺) unida a la membrana en muchos tejidos.

- Esenciales en el crecimiento y maduración esquelética normales.
- Actúan sobre el sistema nervioso periférico.
- Aumentan el número y afinidad de los receptores β -adrenérgicos en el corazón.
- Tienen acción sobre el músculo esquelético.
- Función sobre el metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos.
- Aumentan la secreción de jugos digestivos y la motilidad del tubo digestivo.

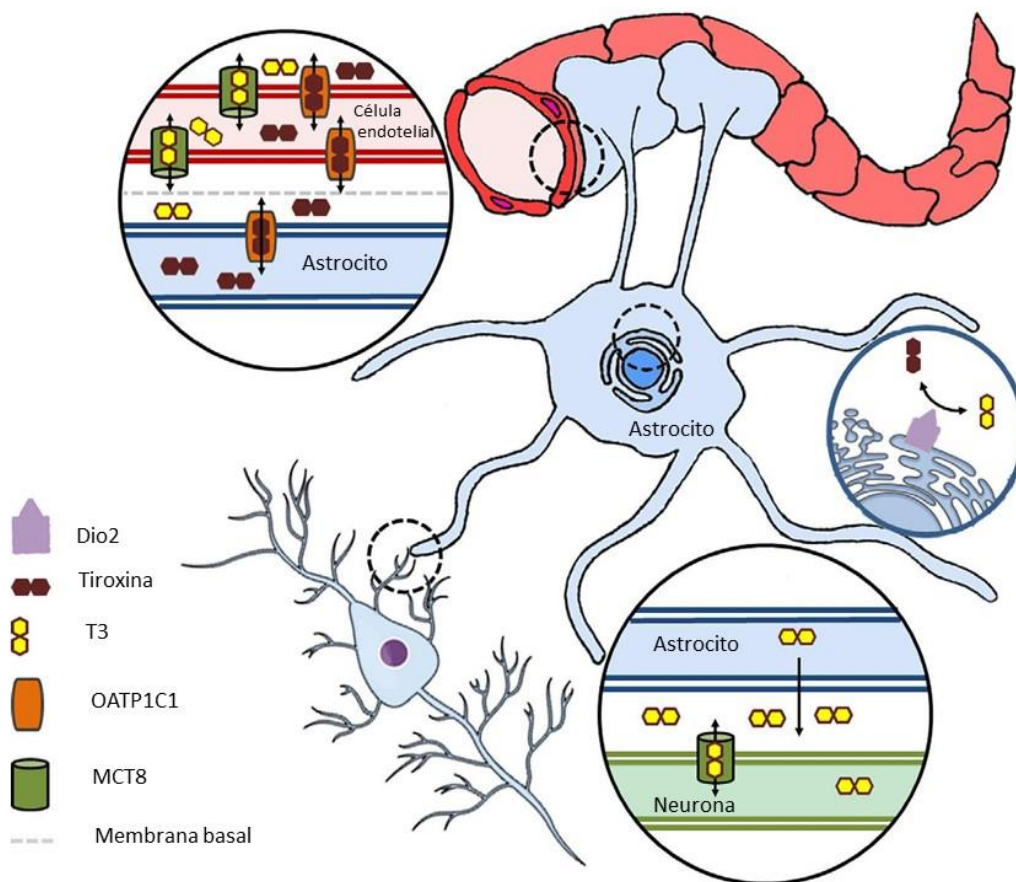
Funciones de las Hormonas Tiroideas en el Sistema Nervioso Central

Las hormonas tiroideas tienen un papel clave en múltiples procesos que se llevan a cabo durante el neurodesarrollo, tanto fetal como neonatal (Juárez et al., 2017). Se ha destacado su importancia en la mielinización, migración, diferenciación y maduración de poblaciones neuronales; así como en la plasticidad sináptica (Baghcheghi et al., 2016; Dezonne et al., 2015). Se ha descrito que estos procesos se encuentran regulados por las HT debido a que el funcionamiento general de las HT en el SNC, al igual que en la periferia, es la activación de la transcripción genética, regulando cerca de 500 genes del SNC, ya sea de manera directa o indirecta (García, 2016).

Como se muestra en la Figura 2, las HT traspasan la barrera hematoencefálica a través de transportadores ubicados en los astrocitos, dentro de estos, la T4 es transformada por la desyodasa tipo 2 (D2) en T3 (Kapoor et al., 2015) y posteriormente, llevada hacia las neuronas a través del transportador MCT9 (*monocarboxylate transporter 8*) (García, 2016).

Figura 2.

Transporte de las hormonas tiroideas a través de la barrera hematoencefálica hacia poblaciones neuronales



Nota: Adaptada de *Thyroid Hormone and Astroglia: Endocrine Control of the Neural Environment* (p.3) por R. S. Dezonne et al., (2015), *Journal of neuroendocrinology*, 27, 435-445.

A pesar de que se ha descrito que los genes regulados por las HT se vuelven refractarios a la acción de estas durante la juventud y adultez (Koromilas et al., 2010), diversos estudios de laboratorio han permitido identificar que el papel de las HT no se detiene durante etapas tempranas del neurodesarrollo, ya que se han encontrado receptores tiroideos en diversas estructuras cerebrales maduras. De igual forma, se han observado diferencias en los niveles de T3 y T4 según la región cerebral que se encuentran

estrechamente controlados, siendo completamente independientes de los niveles periféricos (Schraml et al. 2011), sugiriendo la importancia de las HT a nivel central durante la adultez.

De manera específica, se ha investigado profundamente el papel de las HT en los procesos de neurogénesis adulta dentro de dos regiones: la zona subgranular (ZSG) en el giro dentado (GD) del hipocampo y la zona subventricular (ZSV), adyacente a los ventrículos laterales (Koromilas et al., 2010). Reconociendo que las HT influyen de manera diferenciada en dichas estructuras ya que, en la ZSG se ven involucradas en la tasa de supervivencia, es decir, en el número de células que alcanzan un estado de madurez, mientras que en la ZSV regulan propiamente la neurogénesis (Kapoor et al., 2015).

De igual manera, se han relacionado las hormonas tiroideas en sistemas de neurotransmisión de mamíferos adultos. En particular, existe una asociación estrecha entre las HT y las funciones colinérgicas en el cerebro. Estos efectos se han observado en núcleos específicos, sus vías en el prosencéfalo y el hipocampo (Carageorgiou et al., 2007).

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo se define como la situación clínica en la cual hay un déficit en la producción de las HT. Se trata de la alteración de la función tiroidea más frecuente, teniendo mayor prevalencia en mujeres (hasta 5 veces más) (Pineda, et al., 2016) y cuya incidencia aumenta con la edad (Taylor et al. 2018).

El hipotiroidismo se clasifica según distintos criterios, uno de ellos es en función de a qué nivel se localiza el defecto en el sistema hipotálamo-hipófisis. Cuando la deficiencia en la producción de hormonas se encuentra en la glándula tiroidea se clasifica como hipotiroidismo primario, mientras que, cuando se debe a afectaciones al nivel hipotálamo-

hipófisis se clasifica como hipotiroidismo central (Pineda et al., 2016) y como secundario, cuando hablamos de alteraciones a nivel hipofisario (niveles bajos de TSH) o terciario, cuando ocurre a nivel hipotalámico (déficit de TRH). Se reporta que la incidencia del hipotiroidismo central es mucho menor, representando menos del 1% de todos los casos (Pineda et al., 2016).

Es importante mencionar que, debido a que el hipotiroidismo primario es el de mayor prevalencia en ambos sexos y en cualquier momento de la vida, se utiliza la medición de TSH sérica para el diagnóstico y clasificación de este, encontrándonos con hipotiroidismo clínico y subclínico (Rocca, 2014). El hipotiroidismo subclínico se define por niveles séricos de TSH elevados, mientras que los niveles de T4 se mantienen dentro de rangos normales. Esto suele presentarse ya que, incluso una discreta disminución de los niveles de T4 libre (permaneciendo en rangos normales bajos), ocasiona un notable aumento de los niveles de TSH por encima de los parámetros establecidos (Peeters, 2017). Por otro lado, el hipotiroidismo clínico se establece cuando se encuentran niveles de TSH por encima de lo normal y niveles de T4 libre bajos (Drake, 2018).

Algunas de las principales causas del hipotiroidismo primario son las deficiencias autoinmunes, como lo son la tiroiditis de Hashimoto, la cual se asocia a la presencia de anticuerpos anti-tiroperoxidasa (anti-TPO) y la deficiencia de yodo, encontrándose principalmente en zonas subdesarrolladas (Ammann et al., 2017) así como el cáncer tiroideo, el cual se trata de la neoplasia endocrina más frecuente que, de acuerdo a la histología y comportamiento biológico se llega a clasificar en diferenciados y no diferenciados (Ramírez, 2010). Más adelante, se retomará con profundidad las características del cáncer diferenciado tiroideo, debido al interés del presente trabajo.

A continuación, se muestran en la Tabla 1 algunas de las causas que pueden llegar suscitar, tanto un hipotiroidismo central como primario.

Tabla 1.

Etiología del hipotiroidismo primario y central

Primario
Pérdida de tejido tiroideo funcionante
Tiroiditis crónica autoinmune
Hipotiroidismo transitorio autoinmune
Enfermedades infecciosas o infiltrativas
Ablación: cirugía o radioterapia
Disgenesia tiroidea
Defectos funcionales en la síntesis o liberación de las hormonas tiroideas
Defectos congénitos en la síntesis HT
Transporte y utilización del yodo: mutación transportadora NIS, DEHAL, síndrome de Pendred
Defectos en la expresión o función de la proximada tiroidea
Defectos en la síntesis de tiroglobulina
Déficit o exceso de yodo
Fármacos: litio, amiodarona, INF, IL 2, antitiroideos, inhibidores de tiroisncinasa
Central (Hipotálamo-hipofisario)

Pérdida de tejido funcionante

Tumores: adenomas hipofisarios, craneofaringioma, meningioma, disgerminoma, metástasis

Ablación: cirugía, radioterapia

Trauma craneoencefálico

Vascular: necrosis isquémica hipofisaria, aneurisma de carótida interna

Infiltrativas-infecciosas: Sarcoidosis, histiocitosis, hemocromatosis, tuberculosis

Hipofisitis crónica linfocítica

Congénito: hipoplasia hipofisaria, displasia septo-óptica

Fármacos: dopamina, glucocorticoides, bexaroteno

Defectos funcionales en la síntesis o secreción de TSH

Defectos en el receptor de TRH

Defectos en la síntesis de TSH- β

Defectos en los factores de transcripción hipofisarios: Pit-1

Nota: Adaptada de *Hipotiroidismo* (p. 723) por J., Pineda et al., 2016, *Medicine*, 12(13):733-30).

Por último, el hipotiroidismo también se ha clasificado en función del momento de la vida en que este surge. Cuando el hipotiroidismo se presenta desde el nacimiento, es llamado hipotiroidismo congénito, el cual ocurre en 1 de 1500 a 3000 nacimientos (Carvalho et al., 2017). La causa más frecuente de este es la disgénesis tiroidea (hipoplasia, aplasia o tiroides extopida), que corresponde al 85% del total de los casos. Los defectos en la biosíntesis de las HT o la secreción (dishormonogénesis) representan la segunda causa con un 15% de prevalencia (Grob y Martínez-Aguayo, 2012). Los síntomas suelen ser casi nulos al nacimiento, debido al efecto de hormonas tiroideas maternas a través de la placenta durante el desarrollo neurológico fetal, que protege de manifestaciones iniciales

importantes (Carvalho et al. 2017), además, las medidas antropomórficas son normales después del nacimiento (Grob y Martínez-Aguayo, 2012). En casos en los cuales no se logra diagnosticar en los primeros meses se llega a presentar letargia, hipotonía, aumento del tamaño de la lengua, llanto ronco, hernia umbilical, piel seca y moteada, constipación e ictericia prolongada (Grob y Martínez-Aguayo, 2012).

Durante la infancia o la adolescencia las causas son diferentes al del recién nacido, siendo las autoinmunes las más frecuentes, así como la asociación con síndrome de Down o síndrome de Turner y deficiencias de vitamina D (Carvalho et al. 2017). La mayoría de los niños afectados con hipotiroidismo presentan los síntomas y signos clásicos, sin embargo, muchas veces solo se observa en ellos enlentecimiento de su crecimiento, incremento de peso o simplemente disminución del rendimiento escolar.

Los pacientes adultos, generalmente tienen gran parte del espectro clínico del hipotiroidismo, y dado que el sexo femenino es el que más se afecta, muchas veces se suelen presentar problemas de fertilidad, hiperprolactinemia con o sin galactorrea, diversos grados de androgenización, que inclusive puede llegar al síndrome de ovario poliquístico. Lo anterior suele remitir o mejorar con el tratamiento de reemplazo hormonal (Rocca, 2014).

Por otro lado, se ha identificado que las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo dependen de diversos factores como la edad y el grado alteración en los niveles de HT, llegando a presentar desde síntomas muy sutiles o casi imperceptibles hasta una alta intensidad. Sin embargo, es importante mencionar que, algunas veces estas manifestaciones no tienen relación con los niveles séricos de las hormonas (Rocca, 2014). Algunos de los síntomas más frecuentes son: intolerancia al frío, astenia, estreñimiento, pérdida de cabello,

hipersomnias, artralgias, mialgias, hipoactividad, labilidad emocional, depresión y aumento de peso (Drake, 2018).

Efectos del Hipotiroidismo en el Sistema Nervioso Central

Incluso un modesto hipotiroidismo materno durante la primera mitad de la gestación puede provocar daño neurológico irreversible, que se manifiesta principalmente en una discapacidad intelectual; de igual forma, la insuficiencia tiroidea después del nacimiento, como ocurre en el hipotiroidismo congénito, desencadena alteraciones importantes en el desarrollo general como las mencionadas a continuación (Hernández y Stohn, 2018; Koromilas et al., 2010):

- Alteraciones en la expresión de genes.
- Cambios en la mielinización.
- Alteraciones en la estructura y función de la mitocondria cerebral.
- Interrupción de la migración celular.
- Daños en la diferenciación neuronal.
- Alteraciones en señalización celular.
- Alteraciones en determinados niveles de factores de transcripción.
- Afectaciones en el flujo sanguíneo local.
- Alteraciones en elongación axónica, dirección y factores de conectividad celular.
- Cambios en diversos niveles en neurotransmisión y neuromodulación.

A pesar de tener plena certeza de las alteraciones en el desarrollo que ocurren frente al hipotiroidismo, las bases moleculares, celulares y funcionales de estas no son completamente conocidas, ni entendidas (Dezonne et al., 2015).

Como se mencionó anteriormente, los efectos de las HT y su deficiencia durante el neurodesarrollo se encuentran mejor establecidos que aquellos que surgen durante etapas tempranas; sin embargo, estudios de laboratorio han permitido identificar diversas alteraciones en el SNC de mamíferos adultos, incluyendo el humano, como consecuencia de la disminución en los niveles de HT. Estos estudios también han permitido reconocer que el SNC maduro es menos susceptible a la deficiencia de estas, en comparación con un sistema nervioso en desarrollo (Koromilas et al. 2010).

Diversos estudios han identificado que, una de las estructuras con mayor vulnerabilidad al hipotiroidismo en la etapa adulta, es el hipocampo. Se ha reportado disminución significativa (hasta un 30% menos) en la capa granular del giro dentado (GD) en grupos con hipotiroidismo. Esto debido a que en esta continúan ocurriendo procesos de neurogénesis, aún en la adultez, identificando de forma específica disminución en el número de progenitores y en la supervivencia de estos (Kapoor et al., 2015). Además, se menciona que la duración del hipotiroidismo no es un factor que predisponga esta disminución. Una vez que los niveles de HT se normalizan, (estado eutiroideo), se ha encontrado que dichos procesos se restauran (Kapoor et al., 2015) y ocurre un fenómeno de regulación al alta, es decir, los valores de la proliferación en dicha zona se elevan incluso por encima de lo normal (Koromilas et al. 2010).

Al igual que en el hipocampo, los efectos del hipotiroidismo también se han observado en la ZSV, que como se mencionó anteriormente, es identificada como una zona de neurogénesis en la adultez. Similar a lo ocurrido en el GD, se ha identificado disminución en el número de progenitores y menores índices de apoptosis ante un estado

hipotiroideo, mismos que se ven restaurados una vez que los valores de HT se normalizan (Kapoor et al., 2015).

Por otro lado, se han reportado alteraciones en la morfología y volumen de células piramidales en CA3 y CA1 del hipocampo, lo cual sugiere que la falta de HT puede conducir a la muerte celular en cerebros maduros. Una vez que se han restablecido los niveles normales de HT, CA3 llega a presentar un restablecimiento, mientras que CA1 no, indicando una vulnerabilidad selectiva en esta última a la deficiencia de HT (Koromilas et al., 2010). Además, estudios de electrofisiología y bioquímica han identificado alteraciones en la potenciación a largo plazo (LTP, por sus siglas en inglés *Long-term potentiation*) en CA1, que se ha relacionado con disminución en la expresión de genes relacionados con plasticidad sináptica (MAPK/ERK-CREB y Ca²⁺/Calciomodulina) (Chaalal et al., 2018). Se ha observado que estas alteraciones suelen remitir después de la administración de HT (Alzoubi et al., 2005; Baghcheghi et al., 2016).

Dentro del hipocampo, también se ha encontrado que ante un estado hipotiroideo se presenta disminución de receptores tiroideos y aumento de los niveles de péptido A β , el cual se asocia con fosforilación anormal de la proteína Tau y niveles altos de citocinas relacionadas con neuroinflamación (Chaalal et al., 2018).

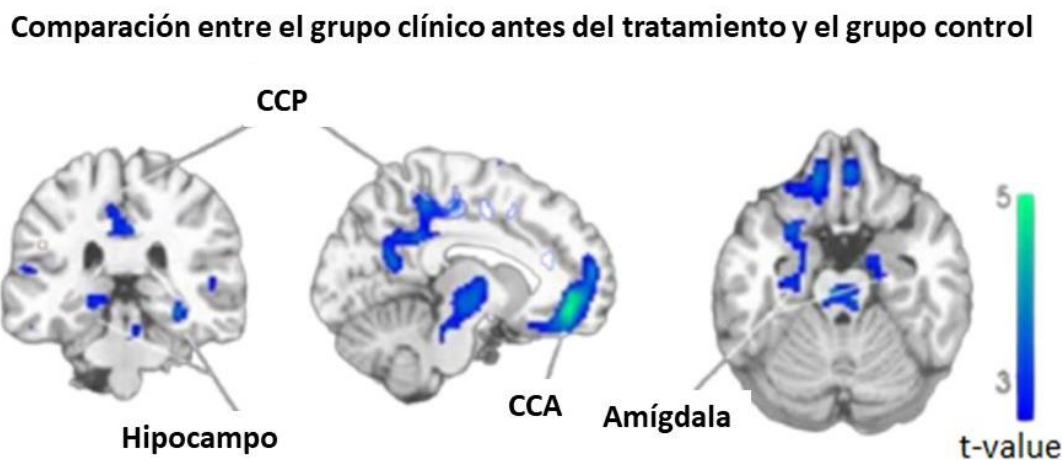
Además, se han identificado alteraciones de igual manera a nivel de la corteza cerebral de ratas debido a un estado hipotiroideo, observando un decremento de la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE), generando aumento de receptores muscarínicos tipo 1; también se ha observado un aumento de la Mg²⁺-adenosintrifosfatasa (ATPasa), la cual es una enzima implicada en el mantenimiento de los niveles intracelulares de magnesio, controlando la tasa de síntesis de proteínas y crecimiento celular. Así mismo, estudios han

revelado que el estado hipotiroideo en ratas jóvenes induce a la hiperfosforilación del neurofilamento en la corteza, sin embargo, a diferencia de los cambios previamente reportados, este último proceso no mostró reversibilidad por la exposición a T3. De igual forma, también se han observado fallas en la regulación del metabolismo del glutamato desencadenando una excitotoxicidad debido al exceso de este (Baghcheghi et al., 2016).

Por último, se han realizado estudios con tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés *Positron Emission Tomography*), en los cuales se han identificado alteraciones en el metabolismo debido a la deficiencia de T3. El estudio realizado por Bauer, et al. (2009), reporta tres grupos de regiones cerebrales con disminución significativa de la actividad general en pacientes con distintos grados de hipotiroidismo en comparación con un grupo control, como vemos en la Figura 3 se identifica: 1) cíngulo anterior y giro frontal medio; 2) tálamo y extendiéndose inferiormente hacia el tallo y 3) corteza del cíngulo posterior.

Figura 3.

Diferencias en la actividad cerebral durante estado hipotiroideo. Imágenes anatómicas de MRI T1.



Nota: CCP: corteza del cíngulo posterior; CCA: corteza del cíngulo anterior. La escala de colores indica el nivel de activación. Tomada de *Brain Glucose Metabolism in Hypothyroidism: A Positron Emission Tomography Study before and after Thyroid Hormone Replacement Therapy* (p.5) por M. Bauer (2009) *J Clin Endocrinol Metab*, 94 (8).

De igual manera, Bauer et al. (2009) reportó menor flujo sanguíneo en regiones parietales (precuneo y cuneo) y occipitales inferiores en pacientes con hipotiroidismo inducido. Así mismo, Krausz et al. (2006) reportan menor flujo sanguíneo en regiones posteriores y en los giros pre y post centrales, mientras que, identifican mayor flujo en regiones anteriores. Además, Krausz et al. (2006) realizaron un estudio de seguimiento en el cual no encontraron cambios en el flujo sanguíneo de los pacientes con hipotiroidismo bajo tratamiento.

Por otro lado, estudios como el de Constant et al. (2001) han reportado una hipoperfusión global en pacientes hipotiroideos. Sin embargo, se ha sugerido que estas diferencias se deben a que los estudios que han reportado decremento generalizado se han realizado en pacientes con tiroidectomía, hipotetizando que el rápido decremento de las HT puede inducir efectos globales que no permitirían la detección de cambios regionales paulatinos (Bauer et al. 2009).

Cáncer Diferenciado de Tiroides

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) se trata del producto de un desequilibrio entre los factores de crecimiento, los receptores de superficie celular, las vías de señalización intracelular y los factores de transcripción que desencadenan una proliferación desordenada de las células foliculares tiroideas (Granados et al. 2014; Ramírez, 2010). En este, se incluyen el tipo papilar y folicular, siendo el primero el que suele presentarse con mayor frecuencia (Gallegos, 2016).

El signo principal de la presencia de cáncer es un nódulo en la tiroides y en la mayoría de los casos no produce ningún síntoma, aunque en ocasiones suelen reportar dolor en el cuello, mandíbula o el oído, o si el nódulo es lo suficientemente grande para comprimir la tráquea o el esófago, puede causar dificultad para tragar o respirar (ATA, 2017). El diagnóstico final se realiza a través de la exploración física y la toma de biopsia (Granados et al. 2014).

El tratamiento primario en cualquier variante histológica es la cirugía, la cual puede abarcar un solo lóbulo (lobectomía) o la tiroides completa (tiroidectomía), la extensión de esta dependerá del riesgo, tamaño del tumor y la presencia o no de metástasis ganglionar

(Gallegos, 2016). Después de la cirugía, los pacientes requieren de terapia hormonal sustitutiva de por vida (Ammann et al., 2017).

En los casos cuando el tumor se ha extendido a los ganglios linfáticos del cuello o si el médico cree que se posee un alto riesgo de recurrencia, se aplica yodo radioactivo como tratamiento posterior a la cirugía (ATA, 2014).

Terapia con Yodo Radioactivo

Al igual que las células tiroideas, la mayoría de los cánceres diferenciados absorben y concentran el yodo. Es por eso que el yodo radioactivo en una alta concentración puede eliminar el tejido tiroideo normal que quede después de la cirugía y potencialmente destruir también tejido canceroso (ATA, 2014). Es importante mencionar que este procedimiento suele tener muy poco o ningún efecto en los tejidos fuera de la tiroides (ATA, 2014).

Para llevar a cabo la aplicación de yodo radioactivo, se requiere que los niveles de TSH estén por encima de lo normal. La principal forma de lograr este aumento es suspendiendo la toma de hormonas tiroideas, de 3 a 6 semanas previas al tratamiento y la modificación de la dieta a una baja en yodo, tanto el aumento de los niveles de TSH, como la dieta baja en yodo resultan en una mejor absorción del yodo radioactivo, maximizando el efecto del tratamiento (ATA, 2014).

Tratamiento del Hipotiroidismo

El tratamiento para el hipotiroidismo consiste en el remplazo hormonal, que tiene como objetivo la remisión de los signos y síntomas que el paciente manifiesta y la normalización de los niveles de TSH y de HT (Jonklaas et al., 2014).

Aunque se han planteado algunos tratamientos, el principal es la toma de levotiroxina, ya que es la que mayor eficacia ha mostrado, con escasos efectos secundarios, fácil administración, buena absorción intestinal y un bajo costo. Una vez iniciado el reemplazo hormonal, el paciente comienza a mostrar mejoría en los síntomas aproximadamente de 2 a 3 semanas, posteriormente, se requiere del paso de 4 a 8 semanas para observar variaciones en los niveles de TSH (Jonklaas et al., 2014).

Evaluación Neuropsicológica

La neuropsicología y, en consecuencia, la evaluación neuropsicológica, se dedica al estudio de la expresión conductual de la función y/o disfunción cerebral. La evaluación neuropsicológica se ha definido como el método a través del cual se examina el funcionamiento cerebral superior (Blazquez et al., 2008). Uno de sus principales objetivos es analizar el estado cognoscitivo del individuo de forma que se pueda sugerir la etiología de los cambios (Ardila y Ostrosky, 2012), es decir, la localización de la lesión o disfunción cerebral y el patrón de lateralización (Blazquez et al., 2008).

La evaluación neuropsicológica se puede llevar a cabo a través de la aplicación de técnicas, modelos teóricos y procedimientos derivados de la psicología como las entrevistas, escalas estandarizadas y cuestionarios (Blazquez et al., 2008). Si bien no hay un protocolo estandarizado para la exploración neuropsicológica, la selección de los instrumentos debe considerar determinados criterios como el motivo de la evaluación, estado cognitivo del paciente, el tiempo disponible para realizar el estudio, así como, la validez, confiabilidad y sensibilidad de las pruebas (Tirapú, 2007).

La exploración del estado cognitivo del paciente se realiza a través de la implementación de instrumentos estandarizados, es decir, pruebas que arrojan resultados cuantitativos normalizados que permiten comparar el rendimiento obtenido por el paciente con datos de la población normotípica según edad y nivel cultural (Blazquez et al., 2008). Estos datos suelen derivarse de la curva de normalidad y se basan en la unidad de desviación estándar, definida como la dispersión de puntajes alrededor de la media. Dependiendo de la distancia a la que se encuentren los datos de la media, se identifica si esta es significativa o no (Lezak, et al., 2012), apoyando en la identificación de las funciones afectadas y su grado de alteración, de aquellas que no lo están (Bausela, 2009). Si bien esta aproximación proporciona objetividad, es importante mencionar que el uso de instrumentos estandarizados no excluye la consideración de datos cualitativos, es decir, de aquellos basados en el análisis de los errores cometidos, las estrategias implementadas y el grado de dificultad que pueden llegar a presentar los pacientes durante la resolución de las tareas (Tirapú, 2007). Por lo tanto, la evaluación neuropsicológica llega a ser a hacer la conjunción e interpretación de los distintos datos obtenidos, tanto cuantitativos como cualitativos (Tirapú, 2007).

Los distintos instrumentos de evaluación se llegan a clasificar en tres grandes grupos (Bausela, 2009; Blazquez, et al., 2008.; Tirapú, 2007): (a) escalas breves o de rastreo cognitivo, las cuales son pruebas de aplicación fácil y rápida (de 5 a 20 min.). La puntuación global permite obtener un punto de corte que se utiliza como distinción dicotómica entre normal y patológico, señalando a aquellos individuos que requieren una evaluación detallada; (b) baterías neuropsicológicas generales, se trata de un conjunto de pruebas que exploran las principales áreas cognitivas de forma sistematizada; (c) test

específicos, los cuales evalúan procesos concretos y que por sí mismos arrojan datos que permiten la comparación del desempeño del paciente con la norma.

De acuerdo con Ardila y Ostrosky (2012), dentro de la evaluación neuropsicológica se llega a distinguir generalmente entre 5 a 9 dominios diferentes, como lo son: atención, lenguaje, cálculo, memoria y aprendizaje, percepción, motricidad, funciones somatosensoriales, habilidades espaciales y funciones ejecutivas. En los siguientes apartados, se profundizará en la conceptualización, principales modelos teóricos, correlato neuroanatómico y evaluación de procesos tales como: orientación, atención, memoria y funcionamiento ejecutivo, debido al interés del presente estudio.

Funciones Neuropsicológicas

Orientación

La orientación es una función cognitiva que se ha definido como la conciencia de sí mismo con relación a sus alrededores, como el espacio, tiempo e historia personal (Berrios, 1982), requiriendo de la constante integración de otros procesos como: atención, memoria y percepción para su adecuado funcionamiento (Ardila y Ostrosky, 2012), lo cual ha hecho que se identifique como uno de los procesos más sensibles ante la disfunción cerebral (Berrios 1982; Lezak et al., 2012; Peer et al., 2015), es decir, los defectos en orientación suelen ser uno de los síntomas más frecuentes de una alteración cerebral, principalmente las fallas en orientación en tiempo y espacio (Ardila y Ostrosky, 2012).

Se han identificado distintos rubros dentro de la orientación, principalmente derivados de la aproximación durante la evaluación neuropsicológica: tiempo, espacio y persona. La primera se trata de la capacidad de la persona para lograr responder preguntas

sobre la fecha en la cual se encuentra (día, mes y año), momento del día e inclusive sobre la duración de los lapsos de tiempo (Lezak et al., 2012). Se ha mencionado de manera importante que, la esfera de orientación temporal tiende a ser la más susceptible a presentar fallas, debido a la necesidad de constante actualización de procesos atencionales y mnésicos (Rapoport y Rapoport, 2015).

Por otro lado, la orientación en espacio es dependiente, principalmente, de procesos visoespaciales, como: movimientos visuales y de rastreo atencional, atención sostenida, selectiva y de acceso a memorias (Tulving, 2002). Su descripción se basa en la misma evaluación, en la cual la persona debe contestar preguntas sobre el lugar en el que se encuentra, qué tipo de establecimiento es, en qué ciudad y/o en qué país. (Lezak et al., 2012).

Por último, la orientación en persona, se ha mencionado como una conciencia autooética, la cual es definida por Tulving (2002) como la constante actualización de memorias episódicas, autobiográficas, el tiempo subjetivo y el concepto del yo. En este caso, se espera que la persona sea capaz de mencionar aspectos biográficos automatizados como la edad, fecha de nacimiento, estado civil, ocupación, nombre, etc. (Lezak, 2012). A diferencia de la orientación en tiempo, esta se ha identificado como el rubro de orientación más resistente a perturbaciones (Rapoport y Rapoport, 2015).

Neurobiología de la Orientación

Si bien, el correlato neuroanatómico de los procesos involucrados en las distintas esferas de la orientación no se ha logrado definir completamente, diversas líneas de investigación sugieren distintas regiones pertenecientes a la llamada red neuronal por

defecto (DMN por sus siglas en inglés *default-mode network*) (Peer et al. 2015). La DMN es un conjunto de zonas cerebrales que se encuentran activas cuando no existe una actividad dirigida a metas, estas áreas incluyen la corteza parietal medial (precuña) y lateral, la corteza prefrontal medial (CPFm) y el hipocampo. Se ha hipotetizado que esta red cumple una función de actividad autorreferencial y de recuperación de memoria autobiográfica (Buckholtz y Meyer-Linderberg, 2012; Peer et al., 2015).

De acuerdo al estudio realizado por Peer et al. (2015), en el cual se buscó identificar si los distintos tipos de orientación comparten o no regiones neurofuncionales, se encontró activación en regiones del lóbulo parietal posterior (precuneo y corteza posterior del cíngulo) y regiones de surco frontal superior y del lóbulo occipital, como regiones compartidas en orientación en tiempo, espacio y persona. Las regiones específicas encontradas para cada tipo de orientación se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2.

Correlato neuroanatómico de las distintas esferas de la orientación.

Tipo de Orientación	Regiones cerebrales con activación
Persona	Corteza prefrontal medial, surco temporal superior, corteza del cíngulo posterior, activación bilateral.
Espacio	Surco parieto-occipital, activación bilateral.
Tiempo	Corteza prefrontal medial, surco temporal superior. La activación es bilateral, pero con mayor señal en hemisferio izquierdo.

Nota: Adaptada de *Brain system for mental orientation in space, time and person* por M.

Peer et al. (2015), *PNAS*.

Evaluación de la Orientación

Como se mencionó anteriormente, durante la evaluación se considera la exploración de tres esferas: persona, tiempo y lugar. En la Tabla 3 se presentan los ítems que suelen contener distintas baterías e instrumentos de tamizaje para la valoración de la orientación (Ardila y Ostrosky, 2012).

Tabla 3.

Reactivos de evaluación para las distintas esferas de la orientación.

Dominio	Ítems
Persona	Nombre completo, estado civil, fecha de nacimiento, edad, ocupación actual.
Tiempo	Fecha actual, momento del día, hora aproximada.
Lugar	Lugar de la evaluación, ciudad, dirección.

Nota: Adaptada de *Guía para el Diagnóstico Neuropsicológico* por Ardila y Ostrosky, 2012).

Atención

El término atención ha sido utilizado para describir un grupo diverso de experiencias psicológicas subjetivas. William James, filósofo y pionero de la psicología americana proporcionó una de las definiciones fenomenológicas más reconocidas:

Todo el mundo sabe lo que es la atención. Es la toma de posesión por la mente, de un modo claro y vívido, de uno entre varios objetos o cadenas de pensamiento

simultáneamente posibles... implica retirarse de algunas cosas para tratar efectivamente otras (Citado en Fernández, 2014. p. 2).

De forma general, los procesos atencionales facilitan el rendimiento cognitivo. Se ha descrito que la atención es en un primer momento, un filtro que reduce y selecciona la información para ser procesada de manera profunda, de acuerdo con la capacidad cognitiva del individuo (Cohen, 2014).

En los últimos 25 años, la comprensión de la atención se ha orientado más a una perspectiva neuropsicológica, ya que se han enfocado en las bases neuroanatómicas funcionales de la comprensión tradicional de la atención por parte de la psicología (Calderón et al., 2016). De esta forma, Portellano y García (2014), mencionan que las principales características de la atención son: (a) es un sistema neuronal complejo, es decir, los procesos atencionales recaen en distintas estructuras cerebrales, que se mantienen en constante coordinación; (b) es un sistema multimodal; (c) es un filtro selectivo, el cual implica que la atención nos permite elegir los estímulos relevantes para darles prioridad y focalizar la actividad para su posterior procesamiento; (d) se trata de un sistema jerárquico; (e) un sistema dinámico, logrando adaptarse a las distintas contingencias.

Como se mencionó, el sistema atencional se trata de un proceso multimodal, en el cual se han llegado a clasificar principalmente las siguientes modalidades:

- Estado de alerta: es el nivel más elemental y primario que aporta el suficiente grado de activación para permitir el acceso de los estímulos. A su vez, se divide en alerta fásica y tónica; la primera es un estado de preparación para el procesamiento de

información, mientras que en la segunda se habla del sostenimiento de la alerta para la realización de una tarea prolongada (Portellano y García, 2014).

- Atención focalizada: proceso a través del cual el foco atencional se dirige completamente a un estímulo/objetivo (Cohen, 2014; Portellano y García 2014).
- Atención sostenida: capacidad mediante el cual el foco atencional se puede mantener activo durante un periodo extenso de tiempo.
- Atención selectiva: capacidad para mantener la respuesta a un único estímulo, mientras se inhiben otros, llamados distractores o de interferencia, que suelen ejercer competencia con el estímulo objetivo (Portellano y García, 2014).
- Atención dividida: capacidad para dar respuestas simultáneas ante diferentes estímulos de tareas distintas. La persona requiere administrar los recursos atencionales de los que dispone, entre ambas tareas (Parra y de la Peña, 2017).
- Atención alternada: permite cambiar el foco de atención, permitiendo la respuesta eficiente (Parra y de la Peña, 2017).

Dentro del constructo de la atención se han propuesto gran variedad de modelos teóricos. Uno de los modelos con mayor impacto e investigación en la actualidad, es el modelo propuesto por Posner y Petersen. La importancia de dicho modelo recae en su propuesta de los distintos sustratos neuroanatómicos de distintas redes atencionales, lo cual le da una perspectiva neuropsicológica, principalmente.

Modelo de Posner y Petersen

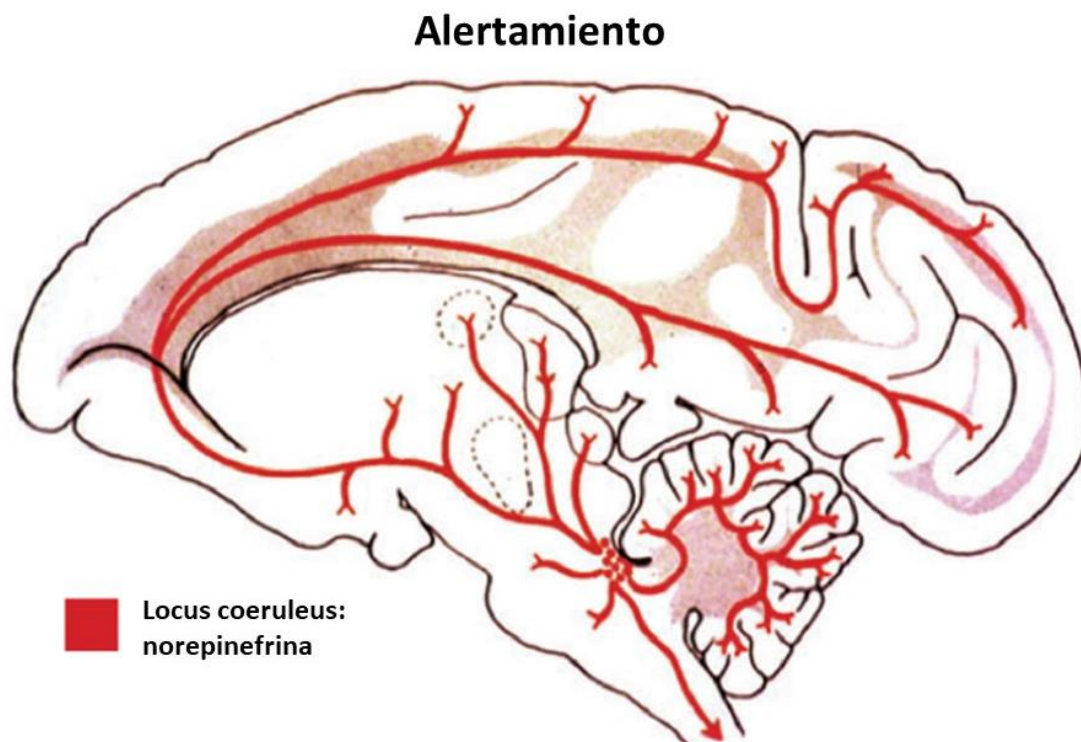
El modelo de Posner y Petersen se basa en la premisa de que el sistema atencional del cerebro se conforma por diferentes redes anatómica y funcionalmente independientes, aunque, llegan a tener actividad en conjunto ante la respuesta a estímulos (Posner y Petersen, 1990). En este sentido, el modelo propone tres redes atencionales: alerta, orientación y control ejecutivo.

Red de alerta. Se ha descrito que la principal función de la red de alerta es la producción y sostenimiento de un estado óptimo de vigilancia durante la implementación de tareas (Petersen y Posner, 2012), generando que se logre producir respuestas con mayor rapidez; sin embargo, este estado no afecta directamente el procesamiento de información, sino que impacta en la velocidad a la que la atención puede responder a un estímulo (Posner y Driver, 1992).

Uno de los paradigmas de investigación del estado de alerta, se basa en el uso de una señal de advertencia antes de la presentación de un estímulo, con lo cual se genera un cambio fásico en el estado de alerta sirviendo de preparación para la detección y respuesta ante el estímulo esperado (Petersen y Posner, 2012). De forma particular, se ha observado que la señal activa el locus coeruleus (LC), principal núcleo de síntesis de norepinefrina (NE), considerado como un neuromodulador en la red de alerta (Peterson y Posner, 2012). Como se observa en la Figura 4, el LC envía proyecciones hacia diversas áreas cerebrales. Por lo tanto, un inhibidor de NE, logra bloquear los efectos de activación generados por las señales anticipatorias.

Figura 4.

Proyecciones del locus coeruleus en el cerebro de macaco.



Nota: Proyecciones desde el locus coeruleus en un cerebro de macaco, asociadas con la red de alerta. Tomada y traducida de *The attention system of the human brain: 20 years after* (p. 16) por S. E. Petersen y M. I. Posner, 2019. *Annu. Rev. Neurosci.* 35: 73-89.

Otros paradigmas que se han implementado para el estudio de la alerta tónica son las tareas de ejecución continua, las cuales suelen ser tareas extensas y aburridas. A través de dichos estudios se ha podido determinar que las tareas de vigilancia dependen en gran medida de los mecanismos de la corteza cerebral derecha (Posner y Petersen 1990).

Sturm y Willmes (2001, citado en Petersen y Posner, 2012) realizaron un estudio de imagen donde mostraron un conjunto de áreas del hemisferio derecho y del tálamo que están implicados en procesos de alerta, tanto fásicas como tónicas. Mientras que los efectos

de la señal de advertencia se han observado mayormente dependientes de mecanismos del hemisferio cerebral izquierdo (Petersen y Posner, 2012), sugiriendo la existencia de diferencias hemisféricas, en las cuales los procesos lateralizados a la derecha con frecuencia implican efectos más lentos o tónicos, mientras que los mecanismos del hemisferio izquierdo son una actividad continua que se piensa prepara el sistema para una respuesta rápida (alertamiento fásico).

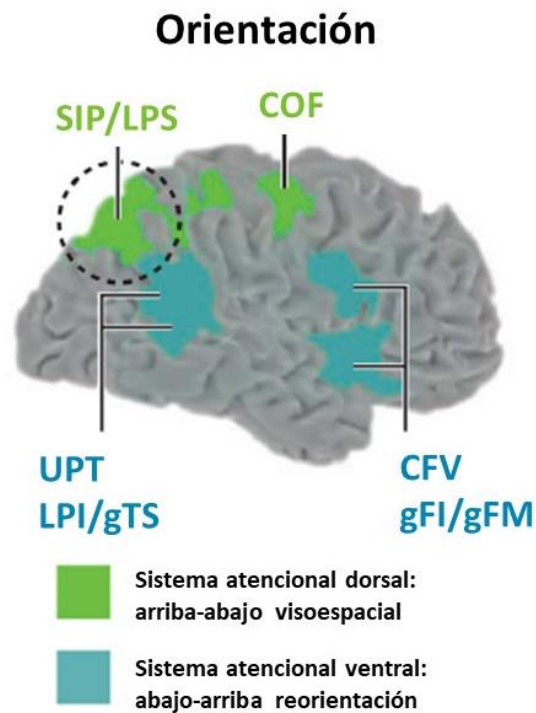
Red de orientación. La descripción de la red de orientación inició desde un abordaje puramente visual, siendo descrita como la capacidad para fijar la vista en determinado objeto, permitiendo que la imagen cayera en la fovea de la retina para llevar a cabo un procesamiento más eficiente y rápido (Posner y Petersen, 1990). Se caracterizaba como el proceso a través del cual se guiaba al ojo hacia el área apropiada del campo visual; sin embargo, recientemente se ha extendido a otras modalidades sensoriales, por lo que en esencia se le ha atribuido la función de priorizar las entradas sensoriales a través de la selección de la modalidad y la localización de estas, todo con el objetivo de generar un efecto que haga más eficiente el procesamiento de los estímulos (Petersen y Posner, 2012).

Dentro de esta red, se ha identificado un rol principal a estructuras como el lóbulo parietal derecho, el núcleo pulvinar del tálamo y los colículos superiores, las cuales se muestran en la Figura 5 (Posner y Driver, 1992). Describiendo que el lóbulo parietal se encarga de desenganchar la atención del foco actual, mientras que los colículos actúan para mover el foco atencional hacia el área donde se encuentra el objetivo y el núcleo pulvinar se involucra en la inhibición de estímulos competentes (Posner y Petersen, 1990). A su vez, se han identificado dos sistemas dentro de la red de orientación: el sistema dorsal y el sistema ventral. El primero está integrado por los campos oculares frontales (área de

Brodmann 8) y el surco intraparietal. Mientras que el sistema ventral, incluye la unión temporoparietal y se ha relacionado con el seguimiento de un estímulo objetivo (Petersen y Posner, 2012).

Figura 5

Zonas relacionadas a cada sistema atencional en la red de orientación



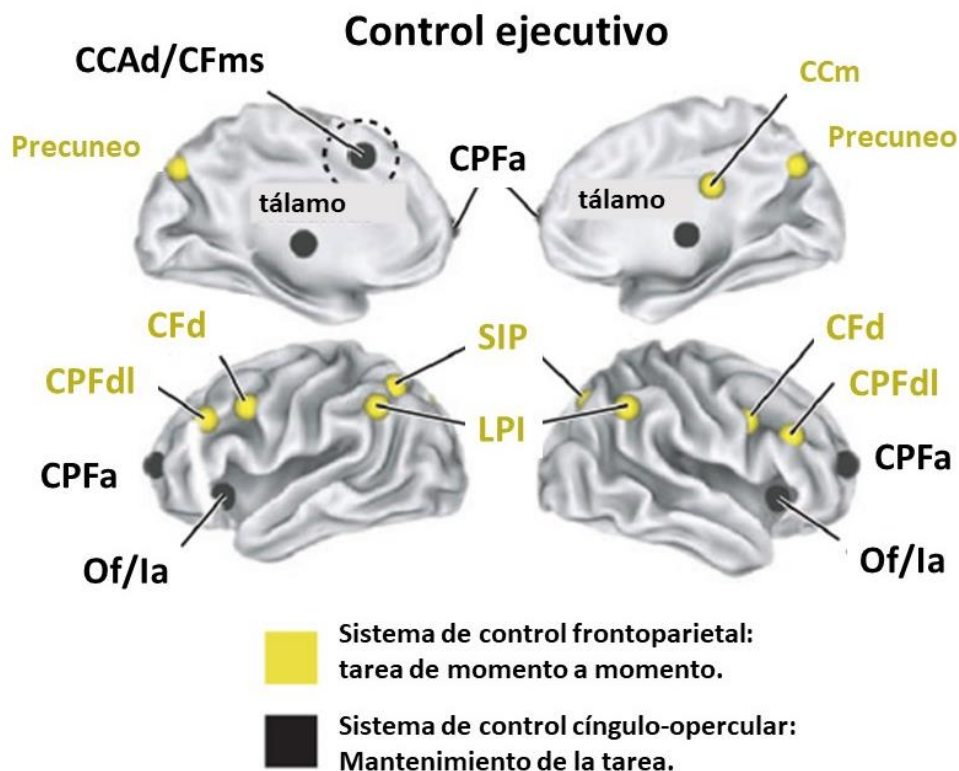
Nota: Las regiones en verde indican la red atencional dorsal: SIP: Surco intraparietal; LPS: lóbulo parietal superior; COF: Campos oculares frontales. Las regiones en azul indican el sistema atencional ventral guiada por estímulos. UPT: Unión parietotemporal; LPI: parietal inferior; gTS: giro temporal superior; CFV: Corteza frontal ventral; GFI: giro frontal inferior; gFM: giro frontal medio. Adaptada y traducida de *The attention system of the human brain: 20 years after* (p. 17) por S. E. Petersen y M. I. Posner, 2019. *Annu. Rev. Neurosci.* 35: 73-89.

Red ejecutiva. Se le ha atribuido las funciones de regulación del pensamiento, emoción y conducta a la red ejecutiva o como también se le ha llamado, de supervisión. Se incluyen la selección de objetivos entre estímulos competentes (seleccionar e inhibir), la resolución de conflictos y el monitoreo y corrección de errores (Posner y Rothbart, 1998). Este conjunto de procesos está relacionado con la capacidad limitada del sistema de atención y con la conciencia misma, y a menudo se le ha llamado atención focal y se refiere a un proceso de control atencional de arriba-abajo (top-down) (Petersen y Posner, 2012).

Nuevamente, en la red ejecutiva se ha postulado la existencia de dos redes de control ejecutivo, las cuales actúan con relativa independencia (Figura 6) (Dosenbach et al. 2008). Por un lado, se describe la red frontoparietal, en la que se incluyen estructuras como la corteza prefrontal dorsolateral, el lóbulo parietal inferior, surco intraparietal, precuneo y la corteza del cíngulo medial. Esta red se involucra en las señales de inicio y señalización; así como con los procesos de retroalimentación sobre el desempeño. La segunda se trata de la red cíngulo opercular que incluye la corteza prefrontal anterior, ínsula anterior/opérculo frontal, corteza del cíngulo anterior, corteza frontal superior medial y al tálamo. Esta red se relaciona con el mantenimiento estable de fondo que se requiere para el adecuado rendimiento de la tarea.

Figura 6.

Red ejecutiva



Nota: Se muestran las zonas asociadas a cada sistema dentro de la red atencional. En color amarillo el sistema frontoparietal y en color negro el sistema cíngulo-opercular. CCAAd/CFms: corteza del cíngulo anterior dorsal;/CPFa: Corteza prefrontal anterior; la/Of; Ínsula anterior/ opérculo frontal; CCM: corteza del cíngulo medial; CFm: Corteza frontal dorsal; CPFdl: corteza prefrontal dorsolateral; SIP: Surco intraparietal; LPI: parietal inferior. Adaptada y traducida de *The attention system of the human brain: 20 years after* (p. 17) por S. E. Petersen y M. I. Posner, 2019. *Annu. Rev. Neurosci.* 35: 73-89.

Evaluación de la Atención

La evaluación de la atención requiere de la implementación de distintos tipos de métodos, tareas e instrumentos. En la Tabla 4, se presentan las tareas que suelen implementarse con mayor frecuencia para evaluar las distintas modalidades de la atención.

Tabla 4.

Tareas de evaluación de las distintas modalidades de atención.

Tipo de atención	Tarea	Descripción
Volumen mnésico-atencional verbal	Dígitos en progresión	Repetir números de longitud ascendente en orden directo. Habitualmente la amplitud de la serie directa es de 5-7 dígitos.
Volumen mnésico-atencional visual	Cubos de Corsi	Evalúa la modalidad visoespacial de la atención inmediata. Consiste en 9 cubos, colocados de manera irregular sobre una superficie, el evaluador señala una serie de cubos y posteriormente se le pide al paciente que señale los mismos. La longitud de la secuencia va en aumento.
	Span de símbolos	Utiliza diseños sin sentido, en donde el evaluado debe observar una serie de diseños, con longitud creciente, y posteriormente seleccionar los mismos diseños en el mismo orden.
Atención sostenida	Detección de Dígitos	Presentación secuencial de números durante determinado tiempo en el cual el evaluado debe responder ante la aparición de un 2 seguido de un 5.
Atención alternante	Prueba de rastreo versión A (TMT, por sus siglas en inglés <i>Trail Making Test</i>)	El evaluado debe trazar un camino uniendo por medio de una línea las letras en orden alfabético.
Atención selectiva	Tareas de Cancelación.	Consisten en pedirle a la persona que tache el mayor número de figuras durante un tiempo límite.

Nota: Adaptada de *Guía para el Diagnóstico Neuropsicológico* por Ardila y Ostrosky,

2012).

Memoria

La memoria suele definirse como la capacidad para adquirir, almacenar y recuperar distintos tipos de conocimiento y habilidades (Ruiz-Vargas, 2010). Cuando se habla de memoria, no se hace referencia a un proceso estático, único o aislado, sino a un conjunto de procesos que se encuentran estrechamente interrelacionados, por lo que se ha remarcado que quizá la manera más adecuada sería hablar de *sistemas de memoria* (Carrillo-Mora, 2010; Ruiz-Vargas, 2010). Es decir que, ante toda la información y los distintos tipos de conocimiento que pueden llegar al cerebro, se plantea la organización de distintos sistemas, cada uno de ellos especializado y preparado para el procesamiento de un tipo específico de información (Ruiz-Vargas, 2010).

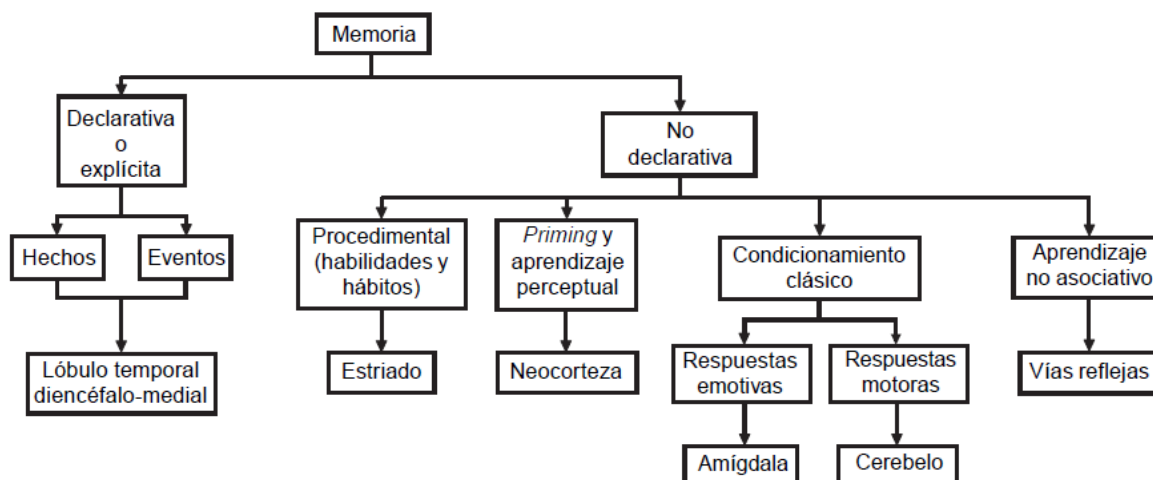
A lo largo de la historia se han propuesto distintas conceptualizaciones y clasificaciones de la memoria, una de ellas se basa en aspectos de temporalidad en donde encontramos la memoria a corto plazo (MCP) y memoria a largo plazo (MLP) (Sternberg, 2010). La MCP se ha definido como un sistema que se utiliza para la retención de información reciente, es de capacidad limitada y se almacena únicamente por un periodo corto de tiempo. Se trata de una memoria inmediata y transitoria, que además se considera frágil e inestable, susceptible a la interferencia (Ruetti et al., 2009). En este continuo, la MLP se ha determinado como un sistema de almacén duradero de la información y que es menos susceptible a ser alterada, donde se logra almacenar gran cantidad de datos (Ruetti et al. 2009).

Al mismo tiempo, dentro de los sistemas a largo plazo, se ha propuesto la clasificación con base en el tipo de información que registra, almacena y recupera, siendo la clasificación realizada por Larry Squire en el año 2004 (Figura 7), la que ha tomado mayor

referencia debido a que, realiza la integración de los distintos avances en el estudio de la memoria, desde la diferenciación en los tipos de memoria, hasta su base neuroanatómica.

Figura 7.

Taxonomía de los sistemas de memoria a largo plazo realizada por Squire



Nota: Adaptada de *Memory systems of the brain: A brief history and current perspective* de L. R. Squirec 2004. *Neurobiol Learn Mem.* 82. 171-177.

La taxonomía propuesta por Squire, inicia con la diferenciación entre memoria declarativa y no declarativa. La primera se trata de contenido explícito, es decir, de aquella información que puede ser evocada de manera consciente (Camina y Guell, 2017), mientras que la última, suele describirse como implícita, es decir, que se expresa a través de la ejecución y contiene formas variadas de responder al ambiente que son inconscientes (Chapi, 2016).

Dentro de la memoria declarativa se ha colocado a la memoria episódica y la semántica. La primera involucra la habilidad de registrar, guardar y recuperar información sobre experiencias personales que ocurren en la vida diaria, estas experiencias incluyen

contenido sobre el tiempo y el lugar del evento (Camina y Guell, 2017). Mientras que, la memoria semántica, se ha definido como el almacén de hechos o conocimientos acerca del mundo (Ruiz-Cansino, 2005).

Constantemente se ha planteado que, para que la información se almacene en la memoria a largo plazo, requiere pasar inicialmente por la memoria a corto plazo (Ruetti et al., 2009). Este proceso en el cual la información es almacenada se llama consolidación. Dicha transición se ha descrito en una secuencia determinada en la cual la primera se trata de un registro/codificación en donde se adquiere la información, posteriormente retención o consolidación, donde se echan a andar mecanismos neurobiológicos de síntesis de proteínas que permiten el almacenamiento de la información, los cuales se describirán en el siguiente apartado, y por último la recuperación o evocación que implica extraer la información previamente almacenada para poder ser utilizada (Ruiz-Contreras y Cansino, 2005; Ruetti et al. 2009).

En cambio, en la memoria no declarativa se incluyen habilidades motoras, el fenómeno de priming, el condicionamiento clásico y el aprendizaje no asociativo. La memoria procedimental se refiere a las habilidades motoras, las cuales llegan a automatizarse. La memoria asociativa es aquella que almacena y recupera información que se encuentra asociada con otra. Dentro de la memoria asociativa se encuentra el condicionamiento clásico y el operante. El primero se trata de un aprendizaje en el cual se asocia estímulo y una conducta, mientras que en el segundo hay una asociación entre una conducta y su consecuencia (Camina y Güell, 2017).

Por otro lado, la memoria no asociativa se refiere a una conducta aprendida debido a la presentación repetida de un estímulo y se clasifica en dos procesos: habituación y

sensibilización. La habituación se trata del proceso a través del cual la presentación repetida de un estímulo ocasiona que la respuesta disminuya. Por el contrario, la sensibilización es el aumento en la respuesta ante un estímulo que ha sido repetido constantemente y por último, el priming, o el efecto facilitador, es cuando la presentación previa de un determinado estímulo afecta la respuesta sobre la presentación de otro estímulo posterior.

Neurobiología de la Memoria

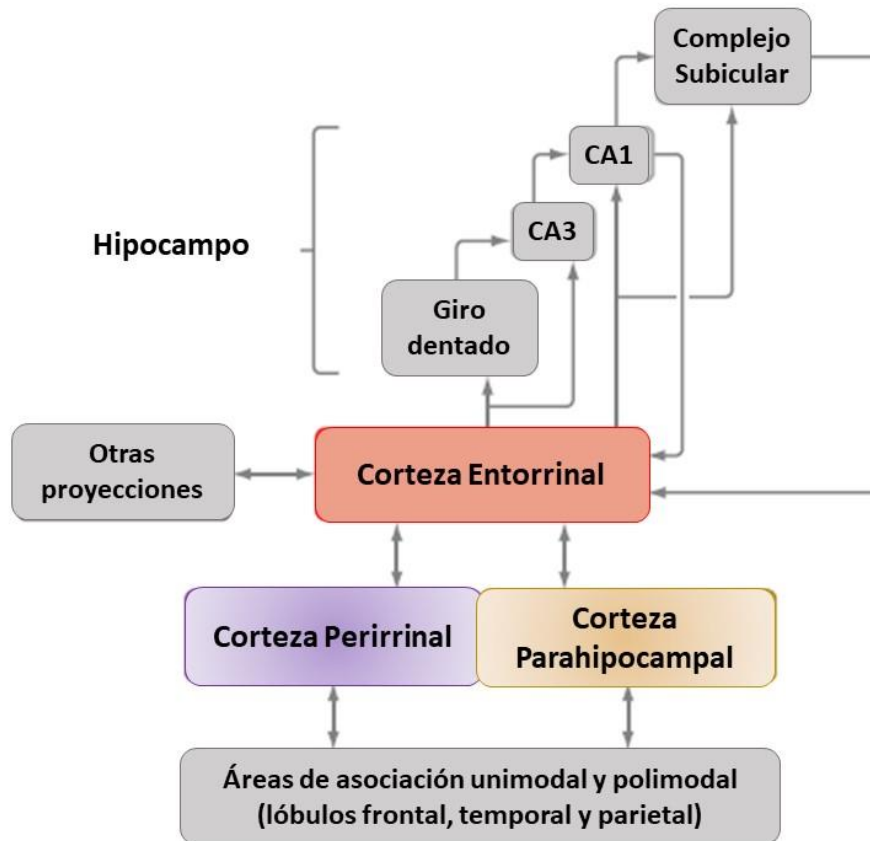
Memoria Declarativa

Dentro de la memoria explícita, distintos estudios indican que estructuras del lóbulo temporal medial (LTM), son importantes para la consolidación y el almacenamiento de la memoria declarativa; estas estructuras incluyen el hipocampo, áreas corticales cercanas como la corteza entorrinal, la corteza perirrinal y la corteza parahipocampal y vías de conexión con otras regiones cerebrales (Bear et al., 2016).

Las principales entradas al LTM provienen de áreas de asociación de la corteza, estas conexiones pasan primero por la corteza parahipocampal, perirrinal y entorrinal, para después llegar al hipocampo, el cual sería el responsable de la formación y recuperación de la información almacenada (Bear et al., 2016). Por tanto, se ha supuesto que el LTM regula la organización y la persistencia de circuitos de memoria almacenados en la corteza (Camina y Güell, 2017). En la Figura 8, se observan las conexiones entre el hipocampo, la corteza entorrinal, corteza perirrinal, la corteza parahipocampal y la corteza y su localización.

Figura 8.

Esquema del sistema de memoria



Nota: Se muestran las vías de entrada y salida del hipocampo. Tomada y traducida de *The Cognitive Neuroscience of Human Memory Since H.M.* (p.6) por L. R. Squire y J. T. Wixted. *The Annual Review of Neuroscience.* 34: 259-88.

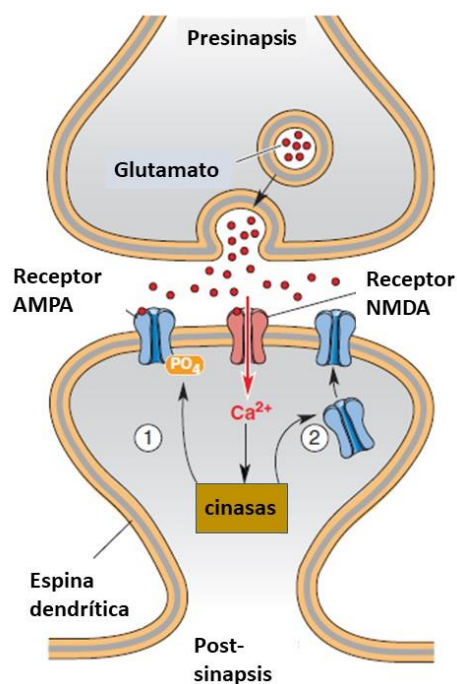
De forma específica, se considera al hipocampo como un almacén transitorio de la información adquirida y una vez que se ha consolidado la memoria, se dice que esta es movida hacia la corteza (Bear et al., 2016).

Otro mecanismo importante que se ha descrito dentro de la memoria declarativa, es el de la potencialización a largo plazo (LTP, por sus siglas en inglés, *long-term potentiation*) (Figura 9), la cual ha permitido corroborar los cambios neuronales que anteriormente habían hipotetizado tanto Hebb, así como, Santiago Ramón y Cajal, quien propuso que el aprendizaje provocaría que los bordes de las células crecieran y fortalecieran sus conexiones para hacer más efectiva la comunicación celular (Milner et al., 1998).

La LTP se ha estudiado principalmente en el hipocampo, corroborando que esta puede suceder en las tres vías principales del hipocampo: la vía perforante, la vía musgosa y la vía colateral de Shaffin, sin embargo, este proceso ha sido estudiado en su mayoría en la vía colateral de Shaffin en neuronas glutamatérgicas. Se han identificado dos fases en la LTP: una temprana, presentada en la figura 9, asociada mayormente con MCP, en la cual suceden cambios únicamente funcionales que llevan a un aumento en la respuesta de la neurona postsináptica y la LTP tardía o estructural, asociada con MLP, en la cual se llevan a cabo procesos de síntesis de proteínas que lleva a cambios estructurales como aumento en el tamaño de la membrana, perforación de la espina y crecimiento de nuevas espinas los cuales sostienen a largo plazo el aumento en la respuesta.

Figura 9.

Potenciación a Largo Plazo temprana



Nota: La llegada de glutamato a los receptores AMPA despolariza la membrana, eliminando el tapón de Magnesio presente en los receptores NMDA (N-Metil D-aspartato). El glutamato, a su vez abre el canal de calcio del receptor NMDA, permitiendo su entrada, que activa proteínas kinasas, las cuales inducen la fosforilación de receptores AMPA y la inserción de receptores AMPA en la membrana, aumentando la conductancia. Tomada y traducida de *Neuroscience: Exploring the Brain* (p.879) por M. Bear et al., 2016, *Wolters Kluwer*.

De igual manera, se han identificado diferencias funcionales en cuanto a su aporte a los procesos de memoria entre estructuras temporales mediales (hipocampo, corteza entorrinal, corteza perirrinal y corteza parahipocampal). En donde se ha planteado que el hipocampo se encontraría mayormente relacionado con los procesos de recolección, el cual es un proceso que involucra el recuerdo de detalles específicos de un evento pasado.

Mientras que la corteza perirrinal se involucra mayormente con el proceso de familiaridad, que se refiere al conocimiento de que un estímulo se ha presentado con anterioridad, pero no proporciona mayor información sobre este (Squire y Wixted, 2011).

Por último, otro aspecto importante dentro de la anatomía de la memoria declarativa, es la diferencia en la lateralización de modalidades de esta. Los estudios de neuroimagen han encontrado una mayor activación del hipocampo izquierdo durante la codificación de estímulos verbales. Mientras que, se ha encontrado una asociación entre el volumen del hipocampo izquierdo y el desempeño en tareas de memoria de modalidad verbal. Por otro lado, el hipocampo derecho se ha asociado con estímulos visuales (Matthews, 2015).

Memoria Semántica

Dada la profundidad y extensión del conocimiento humano, las redes que soportan el almacenamiento y recuperación de esta información parecen estar distribuidas ampliamente a través del cerebro, sin embargo, estudios en neuroimagen apoyan la existencia de la selección de modalidades, mostrando activación específica para movimiento, sonido, olor, sabor, color e incluso emociones. Se ha observado que, las mayores áreas afectadas en pacientes con alteraciones en memoria semántica, aparentemente aisladas, presentan daño en regiones anteriores e inferiores del lóbulo temporal. Igualmente, estudios en pacientes con afasia primaria progresiva, han dado soporte al hecho de que el lóbulo temporal anterior es un centro de actividad amodal que vincula los centros de modalidades específicas (Peña-Casanova, 2019).

Además, encontramos una lateralización de las funciones mnésicas en la memoria semántica, el cual sigue un patrón similar a la memoria episódica, observando mayores fallas en el conocimiento verbal semántico (nominación de imágenes o fluidez semántica) ante patología del giro fusiforme izquierdo. Mientras que pacientes con afectaciones del lóbulo derecho muestran mayores alteraciones en tareas no verbales semánticas (Matthews, 2015).

Memoria Procedimental

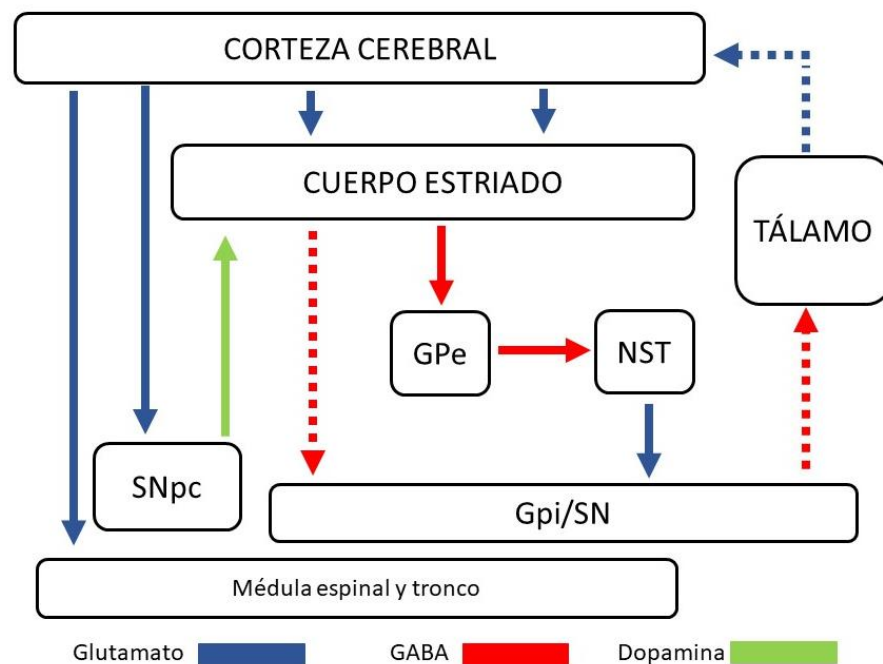
Dentro de la memoria procedimental se han involucrado principalmente estructuras como los ganglios basales (GB) (Haber y Calzavara, 2009), los cuales son componentes de los circuitos segregados más grandes que involucran la corteza cerebral y el tálamo (Giménez-Amaya, 1991).

Durante el aprendizaje de secuencias motoras, se ha visto que en un primer momento se requiere de la intervención de la corteza prefrontal, quien ejerce un papel en el desarrollo de la secuencia ordenada de comportamientos y, a medida que estos programas se repiten, llegan a la automatización, en donde los GB y el tálamo se encargan de la selección, activación y ejecución de dichos programas (Haber y Calzavara, 2009). Dentro de los GB involucrados en el aprendizaje de programas motores suelen incluirse estructuras como el estriado, el globo pálido, sustancia nigra y el núcleo subtalámico, formando distintas vías: una directa y una indirecta, las cuales se muestran en la Figura 10 (Felten et al., 2010 Ospina-García et al., 2017). La activación de la vía directa da como resultado la acción a través de la activación de la corteza, ya que inhibe la inhibición tónica del globo pálido interno hacia el tálamo, el cuál es activador de la corteza. Mientras que la activación de la vía indirecta promueve la inhibición de la corteza y por tanto del movimiento

(Ospina-García et al. 2017). Por último, la función de ambas vías se ve facilitada por el neurotransmisor dopamina (DA), presente en las neuronas de la SNC y el Área Ventral Tegmental (AVT), las cuales proyectan hacia el estriado, a través de la vía nigroestriatal (Nieuwenhuys et al., 2008).

Figura 10.

Representación de las vías directa e indirecta cortico-basales.



Nota: Se representa la vía directa con flechas sólidas y la vía indirecta con flechas punteadas. GPe: Globo pálido externo; GPi: Globo Pálido interno; NST: Núcleo subtalámico; SNpc: sustancia nigra parscompacta; SN: sustancia nigra.

Evaluación de la Memoria

Al evaluar memoria, es importante considerar aspectos como la modalidad sensorial, tipo de memoria y temporalidad para realizar la selección de las pruebas o baterías. En la

Tabla 5, se presentan algunas de las pruebas específicas mayormente implementadas durante la evaluación de la memoria.

Tabla 5.

Tareas de evaluación de las distintas modalidades de memoria.

Tipo de memoria	Tarea	Descripción
Memoria verbal	Prueba de Aprendizaje Verbal de Rey (RAVLT).	Se presentan 15 palabras no relacionadas (lista A) durante 5 ensayos, y se evalúa en recuerdo inmediato después de cada ensayo. Posteriormente, se presenta una lista nueva que contiene 15 palabras (lista B), que sirve como interferencia.
	Test Verbal de California (CVLT)	Se presenta una lista del “lunes“ que contiene 16 palabras, con categorías de ropa, especias, herramientas y frutas, durante 5 ensayos. Inmediatamente después se presenta la lista del martes que funciona como interferencia. Se evalúa la evocación inmediata, evocación libre, con claves y por reconocimiento.
Memoria visual	Figura de Rey-Osterreith	Se le pide a la persona que copie la figura de Rey-Osterreith en una hoja blanca horizontal. Después de 20 min. Se le pide que reproduzca la figura.

Nota: Adaptada de *Guía para el Diagnóstico Neuropsicológico* por Ardila y Ostrosky, (2012).

Por otro lado, también se han diseñado baterías completas que buscan evaluar a través de distintas subpruebas las diferentes modalidades, etapas y procesos de la memoria. Una de ellas es la Escala de Memoria de Wechsler –III (WMS-III), la cual consta de 11 subpruebas que permiten obtener los índices descritos en la Tabla 6.

Tabla 6.

Índices contenidos en la Escala de Memoria de Wechsler-III.

Índice	Descripción
Auditivo inmediato	Indica la capacidad de recordar información inmediatamente después de que le sea presentada en forma verbal.
Visual inmediato	Capacidad para recordar información inmediatamente después de que fue presentada en forma visual.
Memoria inmediata	Capacidad para recordar información, tanto verbal como visual, inmediatamente después de que le sea presentada.
Auditivo demorado	Habilidad para recordar informaciones presentadas visualmente después de un plazo de 25 a 35 minutos.
Reconocimiento auditivo demorado	Capacidad para recordar (a través del reconocimiento) información auditiva después de un plazo de 25 a 35 minutos.
Memoria demorada	Capacidad de memoria demorada.
Memoria de trabajo	Capacidad para recordar y manejar información recibida tanto oral como visualmente a corto plazo.

Nota: Basada en Escala de Memoria Wechsler 2004.

Funciones Ejecutivas

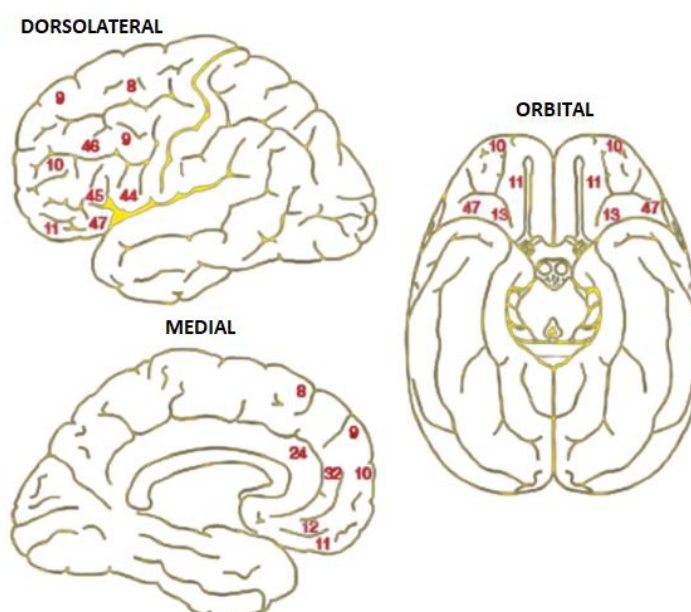
El término funciones ejecutivas (FE) fue propuesto por Muriel Lezak, para hacer referencia a un conjunto de procesos mentales esenciales para la formulación de metas, planificación de objetivos y la ejecución eficaz de conductas (Portellano, 2005; Tirapú y Luna, 2008). Este término se comenzó a utilizar para referirse a funciones cognitivas de alto nivel, que se han conceptualizado como reguladoras de otros procesos como la atención y la memoria (Álvarez y Emory, 2006; Portellano, 2005), con las cuales mantiene una relación recíproca, es decir, las FE afectarán a otros procesos cognitivos (regulación arriba-abajo) a su vez que estos influirán en un adecuado funcionamiento ejecutivo (regulación abajo-arriba) (Tirapú y Luna, 2008).

Por otro lado, el término de funcionamiento ejecutivo va de la mano con el correlato neuroanatómico funcional de estas, ya que se ha establecido que los procesos ejecutivos son

sostenidos principalmente por los lóbulos frontales, específicamente, por la corteza prefrontal (CPF), en la cual a su vez se han descrito distintas regiones neurofuncionales (Figura 11): las regiones dorsolaterales, mediales y orbitales (Flores y Ostrosky, 2006). A las cuales se les ha atribuido de manera distintiva diversos procesos.

Figura 11.

Distintas regiones neurofuncionales en la corteza prefrontal



Nota: Se muestran las regiones de la corteza prefrontal anterior de acuerdo a la división anatómica de Brodman. Tomada de *The Prefrontal Cortex* (p.38) por J. M. Fuster, 2008, ELSEVEIR.

De manera constante, las funciones que suelen incluirse y estudiarse como parte de las FE son la flexibilidad mental, control inhibitorio, memoria de trabajo, automonitoreo y verificación, planeación y solución de problemas (Álvarez y Emory, 2006; Tirapú y Luna, 2008). De igual manera, también se ha llegado a incluir tareas de fluidez como parte de las

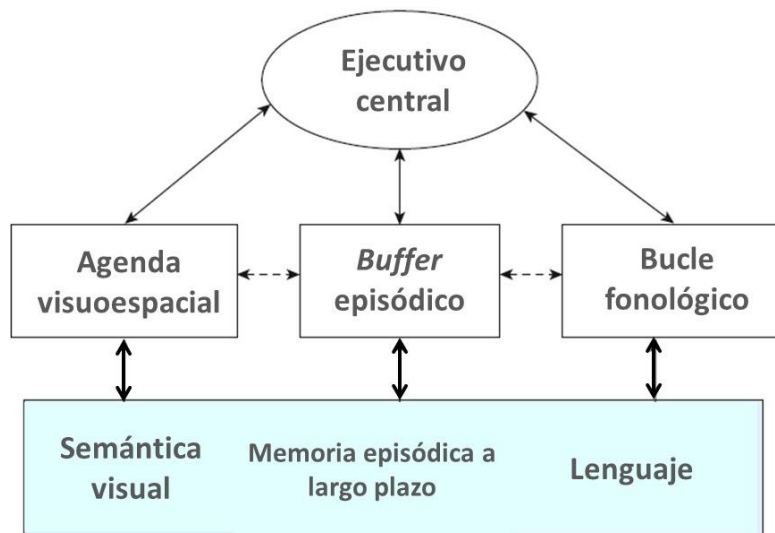
FE (Flores y Ostrosky, 2006), ya que se ha considerado que la velocidad y precisión en la búsqueda de información y la producción de elementos específicos en un tiempo eficiente, es un proceso sostenido por la CPF (Álvarez y Emory, 2006; Ardila y Ostrosky, 2012; Flores y Ostrosky, 2006). A continuación, se desglosa cada una de ellas.

Memoria de Trabajo

La memoria de trabajo (MT), se define como un sistema que mantiene y manipula la información de manera temporal (Tirapu y Muñoz, 2005). Este modelo fue propuesto inicialmente por Baddeley y Hitch en 1985, quienes han hecho constantes actualizaciones al modelo de memoria de trabajo, actualmente se considera que la MT está compuesta por un bucle fonológico, la agenda visuoespacial, el ejecutivo central y el buffer episódico (Figura 12) (Tirapu y Muñoz, 2005).

Figura 12.

Modelo de Multimodal de la Memoria de Trabajo



Nota: Tomada y traducida de *Working Memory* (p. R138) por A. Baddeley, 2010. *Current Biology*. 20(4).

El bucle fonológico se ha definido como un almacenamiento provisional de información verbal, es decir, de muy corta duración, en el cual se llevan a cabo un repaso articulatorio o subvocal (Baddeley, 2010). De igual forma, la agenda visuoespacial consiste en un almacenaje temporal de imágenes visuales que permite la manipulación de estas, mientras que el sistema del ejecutivo central es el encargado de realizar operación de control y selección (Tirapu y Muñoz, 2005). Por último, en el búfer episódico se integra información de distintas modalidades, principalmente auditiva y verbal, e información perteneciente a la memoria a largo plazo con el objetivo de crear representaciones multimodales (Tirapu y Muñoz, 2005).

En cuanto al correlato neuroanatómico de la MT, se ha observado que la activación de regiones dorsolaterales es crucial para llevar a cabo tareas que involucren la manipulación de información. Específicamente, ante tareas auditivo-verbales, se observa una activación superior en regiones dorsolaterales izquierdas, mientras que, ante tareas visuales, se observa mayor activación de la CPF dorsolateral derecha. Si bien las regiones laterales se han identificado con mayor activación, también se ha observado que distintas áreas corticales se activan según el tipo de tarea, por ejemplo, ante una tarea de rostros se observa activación del giro fusiforme, mientras que en tareas verbales hay activación de regiones temporales, en tareas con estímulos visuales se identifica activación de regiones posteriores (Fuster, 2008).

Flexibilidad Mental

Se ha llamado flexibilidad mental a la capacidad para cambiar un esquema de acción o un pensamiento cuando las señales del ambiente indican que estos no son eficientes o son erróneos (Diamond, 2013). De igual manera, la flexibilidad mental implica

la capacidad de modificar alguna respuesta ante cambios en el medio y/o en las condiciones en que se realiza una tarea específica; se ha dicho que en un primer momento se debe inhibir el patrón en ejecución y posteriormente del cambio de estrategia; lo cual implica que la persona realice y seleccione nuevas estrategias (Diamond, 2013; Flores y Ostrosky, 2006).

Control Inhibitorio

El control inhibitorio se ha definido como la capacidad para detener respuestas impulsivas, ya sea inspiradas en estímulos en el ambiente o internos (Diamond, 2013). Se dice que es una función reguladora primordial, ya que involucra la capacidad de autocontrol de la atención, conducta, pensamiento y/o emociones, para implementar esquemas de respuestas más apropiados o necesarios. Por ejemplo, el control inhibitorio de la atención nos permite atender selectivamente, focalizando el objetivo y suprimiendo otros estímulos que pueden llegar a ser distractores, mientras que conductualmente, permite que la persona sea capaz de cambiar o elegir cómo responder (Diamond, 2013).

El control inhibitorio se ha relacionado principalmente con regiones mediales de la CPF (Flores y Ostrosky, 2006). Sin embargo, también se ha identificado la participación del núcleo subtalámico, el cual muestra un rol primordial en la detención de respuestas impulsivas a través de la activación de la vía hiperdirecta (Diamond, 2013).

Planeación

La capacidad para idear y llevar a cabo planes, ya sea a corto, mediano o largo plazo, implica determinar un objetivo, posteriormente idear un plan mental o esquema mental de este en el cual se deben contemplar la organización de los pasos a realizar y la

anticipación de las consecuencias, por último, se requiere valorar si se alcanzó o no el objetivo (Flores y Ostrosky, 2006; Fuster, 2008; Tirapu et al., 2005).

En cuanto al correlato neuroanatómico, se ha propuesto que el esquema abstracto del plan se encuentra representado en regiones prefrontales dorsolaterales, principalmente izquierdas, aunque también se ha observado participación derecha, mientras que los elementos concretos de la ejecución se encontrarían en regiones premotoras y motoras, así como subcorticales (Flores y Ostrosky, 2006; Fuster, 2008).

Fluidez

Las tareas de fluidez son unas de las mayormente usadas para la evaluación del funcionamiento ejecutivo (Álvarez y Emory, 2006) ya que exigen un proceso activo de búsqueda a través de distintos almacenes, al mismo tiempo que se inhiben aquellos fuera de la categoría solicitada y se implementan recursos de la memoria de trabajo para recordar qué elementos ya fueron mencionados (Peña-Casanova, 2019). Dentro de este tipo de tareas se han incluido las de fluidez semántica y fonológica, de acciones y fluidez de diseño o no verbal (dibujos y figuras) (Flores y Ostrosky, 2006). En cuanto al correlato neuroanatómico en las tareas de fluidez verbal se han asociado principalmente regiones de la CPF dorsolateral izquierda, tanto en fluidez fonológica como fluidez semántica (Álvarez y Emory, 2006), sin embargo, adicional a esto, se ha descrito que estructuras temporales izquierdas también se involucran en las tareas de acceso a categorías semánticas (Whiteside et al., 2015), aunque la zona específica dependerá de la categoría solicitada, por ejemplo para animales se observa participación del temporal medial, mientras que para herramientas el temporal posterior (Peña-Casanova, 2019). Por otro lado, las tareas de fluidez gráfica se asocian con regiones del hemisferio derecho (Flores y Ostrosky, 2006).

Evaluación de las funciones ejecutivas

La evaluación de las funciones ejecutivas se realiza principalmente a través de distintas pruebas dirigidas a la evaluación de un proceso en específico. En la Tabla 7, se describen las pruebas más comunes dentro de la evaluación del funcionamiento ejecutivo.

Tabla 7.

Pruebas de evaluación de las funciones ejecutivas.

Función	Tarea	Descripción
Memoria de trabajo	Dígitos en regresión	El evaluador va mencionando una serie de números con tamaño creciente y el evaluado debe repetir la misma serie en orden inverso.
	Cubos en regresión	Se colocan 9 cubos en orden aleatorio. El evaluado señala una serie de cubos con tamaño creciente y el evaluado debe señalar los mismos cubos en orden inverso
	N-back	El evaluado debe indicar si el estímulo que se presentó ensayos atrás (2 o 3 ensayos) corresponde al actual.
	Números y letras	Se le dice una serie de números y letras con orden creciente y el evaluado deberá decir los números y las letras en orden creciente.
Flexibilidad Mental	Clasificación de cartas Wisconsin (WCST)	Consiste en dos juegos de 64 cartas cada uno; las cartas están compuestas por la combinación de tres clases de atributos: forma, color y número. La tarea consiste en clasificar las cartas según el criterio establecido, el cual es implícito.
	Trail Making Test-B	Se debe formar un camino para unir una serie de número y de letras de forma ascendente y alternada.
Control inhibitorio	Go/ no go	Presionan un botón cada que un estímulo aparece, pero cuando determinado estímulo aparece deben inhibir la respuesta.
	Stroop	La tarea consiste en decir el color de la tinta con la cual están escritos los nombres de diferentes colores.

Fluidez	Fluidez semántica	Se solicita que mencione la mayor cantidad posible de elementos de alguna categoría semántica, p.e. animales o frutas, en un minuto.
	Fluidez fonológica	Se solicita que mencione la mayor cantidad posible de palabras que inicien con una letra, en un minuto. No se permite mencionar nombres propios o palabras derivadas.
	Prueba de fluidez de diseño de Ruff	La tarea consiste en dibujar tantos diseños únicos como sea posible en un periodo de tiempo determinado.
Planeación	Torre de Hanoi	El problema consiste en 4 discos de tamaño decreciente que están apilados en una posición A de una mesa con tres postes posibles. El objetivo de la tarea es desplazar todos los discos del primer poste al tercero, de manera que formen de nuevo una pirámide y sin que en ninguna de las posiciones intermedias un disco grande descansa sobre uno más pequeño.
	Torre de Londres	Consiste en una tabla con tres postes verticales de diferentes tamaños y tres bolitas de diferentes colores, en el primer poste caben los 3, en el segundo 2 y en el 3 uno.
	Laberintos	El evaluado deberá resolver distintos laberintos.

Nota: Basada en Ardila y Ostrosky, 2012; Fuster, 2008; Tirapu et al. 2005).

Estudios Neuropsicológicos en el Hipotiroidismo

Actualmente, la función de las hormonas tiroideas durante el neurodesarrollo y su impacto en aspectos cognitivos se ha establecido con bastante certeza. Sin embargo, el papel que estas juegan en el sistema nervioso central y en la cognición durante etapas adultas, no ha logrado esclarecerse aún, debido principalmente a los pocos estudios que se han enfocado en esta problemática y a resultados poco concluyentes sobre el perfil neuropsicológico que se suele presentar durante el hipotiroidismo.

Las investigaciones que han tenido como interés dicha relación, han llevado a cabo evaluaciones neuropsicológicas en pacientes tanto con hipotiroidismo clínico como subclínico de distintas etiologías, principalmente de índole autoinmune y debido a cirugía de ablación. Así mismo, se han llevado a cabo estudios tanto en estado hipotiroideo y eutiroideo, de forma que se han podido identificar el impacto del tratamiento hormonal en la cognición en esta entidad clínica. A continuación, se presentan los resultados encontrados en pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico en distintos procesos cognoscitivos y, posteriormente, se hablará sobre aquellos encontrados en pacientes bajo tratamiento.

Atención

Definir las características de la atención en estados hipotiroideos ha recibido escaso interés, siendo pocos los estudios que incluyen una evaluación atencional, la cual suele ser muy limitada.

Miller et al. (2007) y Schraml et al., (2011) evaluaron el desenganche atencional a través de la versión A del TMT (por sus siglas en inglés *Trail Making Test*), sin encontrar diferencias entre un grupo hipotiroideo y un grupo control. Igualmente, Burmeister et al. (2001), tampoco encontró diferencias en el desempeño de esta prueba en pacientes con hipotiroidismo inducido, en comparación al estado previo eutiroideo. De igual forma, Correia et al. (2002), no encontraron diferencias en el desempeño de pacientes con hipotiroidismo y un grupo control en tareas de atención focalizada, evaluada a través de una tarea en la que el participante debía responder ante la presencia de determinado estímulo visual.

Por último, Constant et al. (2005), evaluaron alerta fásica a través de la detección de estímulos, los cuales podían o no, estar precedidos por una alarma. Los resultados muestran que no hay diferencias en el porcentaje de errores entre pacientes y controles; sin embargo, sí identificaron un incremento en el tiempo de respuesta, tanto en los estímulos que se encontraban señalados con una alarma como los que no. Los autores concluyen que los procesos de alerta fásica se encuentran preservados, pero enlentecidos.

Los resultados mencionados parecen indicar que hay una tendencia a no presentar alteraciones en el cambio atencional, atención sostenida y alerta fásica durante el estado hipotiroideo.

Memoria Verbal

Caracterizar el desempeño de pacientes hipotiroideos frente a tareas de memoria verbal, ha sido uno de los principales intereses dentro de la investigación entre HT y cognición. Algunos autores han concluido que las afectaciones en memoria verbal son primarias y específicas durante el hipotiroidismo (Burmenstein et al. 2001; Miller et al. 2007). Sin embargo, la revisión extensa de la literatura parece indicar que las afectaciones en memoria verbal no son generalizables para todos los casos de hipotiroidismo.

Por un lado, en el estudio llevado a cabo por Burmeister et al. (2001), no encontraron diferencias significativas en el volumen mnésico total o en la curva de aprendizaje, sin embargo, se identificó que el recuerdo espontáneo diferido disminuye de manera importante durante el estado hipotiroideo. De igual forma, en el estudio de Miller et al. (2007) no observaron diferencias en la curva de aprendizaje, pero sí en el recuerdo libre, tanto a corto como a largo plazo en jóvenes hipotiroideos. Algo importante que retoman

Miller et al. (2006, 2007), es que los grupos no tuvieron diferencias en procesos de reconocimiento, lo cual podría indicar que las diferencias en memoria se deben a dificultades en el acceso, siendo fallas en el funcionamiento ejecutivo, pero no una falla de memoria en sí misma.

De igual forma, Szleif et al. (2018) y Pandey et al. (2018) reportaron no haber encontrado alteraciones en memoria verbal en pacientes con hipotiroidismo subclínico y clínico, respectivamente. Sin embargo, en el estudio realizado por Szleif et al. (2018) se implementó una tarea en la cual los pacientes leían las palabras en lugar de ser proporcionadas verbalmente por el examinador, lo cual podría apoyar el aprendizaje. Similarmente, Pandey et al. concluyen que los resultados normales obtenidos en memoria se pueden atribuir a que el rango de edad de su muestra fue entre 18 y 31 años, sugiriendo que la edad juega un factor protector.

Otro estudio donde se evaluó memoria verbal a través del aprendizaje de una lista de palabras, fue en el realizado por Bono et al. (2004), quienes evaluaron a pacientes recién diagnosticadas con hipotiroidismo subclínico. Los autores encontraron que las pacientes se desempeñaron dentro de los rangos esperados.

De igual importancia, se ha evaluado la memoria lógica a través del registro y recuerdo de historias. Por un lado, Miller et al. (2006), no encontraron diferencias en la subprueba de memoria lógica de la escala Wechsler, entre pacientes con hipotiroidismo y un grupo control. Contrariamente, en el estudio llevado a cabo por Correia et al. (2002), reportan menor recuperación de elementos de una historia, tanto a corto como largo plazo, en pacientes recién diagnosticados con hipotiroidismo clínico y subclínico.

Dentro del estudio de Correia et al. (2002), también se evaluó memoria asociativa a través de una tarea en la cual debían recordar los nombres de distintos rostros, encontrando fallas durante el registro, pero no durante la evocación diferida. Además, cabe destacar que estas diferencias se observaron en pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico, sugiriendo que incluso alteraciones leves en los niveles de HT pueden comenzar a impactar en estos procesos.

De acuerdo a los estudios disponibles hasta la fecha, se concluye que no se puede atribuir un perfil específico de desempeño en relación a la memoria en pacientes con hipotiroidismo y que variables como edad, etiología e inclusive severidad, tampoco logran relacionarse objetivamente con los resultados en distintos estudios.

Memoria Visoespacial

Los estudios en los cuales se ha evaluado memoria visoespacial no han logrado identificar el perfil de desempeño de los pacientes hipotiroideos. Por un lado, Correia et al. (2002) y Kalra et al. (2021) reportan disminución en el desempeño de memoria visoespacial únicamente ante el recuerdo diferido de la figura compleja de Rey-Osterrieth. En el primer estudio se evaluaron pacientes con hipotiroidismo recién diagnosticado y sin tratamiento, mientras que en el segundo se evaluaron pacientes con hipotiroidismo subclínico. De igual forma, Chaala et al., 2018, a través de un modelo animal, identificaron disminución en el desempeño del aprendizaje visoespacial de ratas con hipotiroidismo inducido.

Por otro lado, Miller et al. (2007) y Schraml et al. (2011), no encontraron diferencias en la evocación diferida de pacientes y controles, en la figura compleja de Rey-Osterrieth. Samuels et al. (2007), observaron diferencias durante la fase de codificación de

una figura compleja; sin embargo, no obtuvieron diferencias durante el recuerdo diferido en pacientes con hipotiroidismo bajo tratamiento.

Los resultados mencionados anteriormente parecen indicar, nuevamente, que no se ha logrado identificar un perfil de desempeño en memoria visoespacial en pacientes con hipotiroidismo.

Psicomotricidad

La psicomotricidad ha sido abordada a través del estudio de la velocidad, precisión y aprendizaje motor, principalmente. En el estudio de Scharami et al. (2011), no encontraron diferencias en velocidad psicomotora en pacientes con hipotiroidismo inducido previo a la aplicación de yodo radioactivo y un grupo control a través del *Grooved Pegboard Test*, en el cual los participantes deben colocar pequeños postes en un tablero con orificios, lo más rápido posible. Similar, Goyal et al. (2018) no encontraron diferencias significativas entre un grupo con hipotiroidismo recién diagnosticado y un grupo control en la subprueba de dígitos y símbolos de las escalas Wechsler, la cual se ha implementado continuamente para la evaluación de coordinación y velocidad psicomotora.

Por otro lado, la evaluación realizada por Smith et al. (2015) a través de la prueba *The human motor assessment panel*, encontraron mayor lentitud en la realización de movimientos finos en pacientes con CTD, durante el estado hipotiroideo previo a la aplicación de yodo radiactivo.

Funciones ejecutivas

Como se mencionó en el capítulo anterior, las funciones ejecutivas abarcan un amplio abanico de procesos, sin embargo, dentro de las investigaciones sobre hipotiroidismo y

cognición se han evaluado principalmente memoria de trabajo, flexibilidad mental y control inhibitorio, de las cuales se hablará a continuación.

Memoria de Trabajo

La memoria de trabajo ha sido uno de los principales intereses dentro de las investigaciones que han relacionado los niveles de hormonas tiroideas con dificultades cognitivas. Por un lado, estudios como el de Zhu et al. (2006) y Scharaml et al. (2011), han encontrado alteraciones en memoria de trabajo, caracterizadas por un menor volumen de retención y manipulación de la información.

De igual forma, el estudio realizado por He et al. (2011) encontraron alteraciones en memoria de trabajo, presentes incluso desde alteraciones leves tiroideas (hipotiroidismo subclínico). Además, He et al., lograron identificar a través de RMf diferencias significativas en la señal BOLD en la corteza prefrontal medial bilateral, en la corteza del cíngulo posterior y en el lóbulo parietal inferior izquierdo, las cuales se asociaron con el desempeño en memoria de trabajo previamente mencionado.

Por otro lado, en los estudios realizados por Aghili, et al. (2012), Correia et al. (2002) y Samuels et al. (2007), no encontraron diferencias en memoria de trabajo en pacientes con hipotiroidismo, frente a grupos controles.

Flexibilidad mental

Los estudios encontrados suelen evaluar flexibilidad mental a través de la versión B del TMT (por sus siglas en inglés *Trail Making Test*), en el cual los pacientes deben alternar su ejecución entre dos tipos de estímulos: números y letras. Los estudios que han utilizado esta prueba para medir flexibilidad mental no han reportado diferencias en el

desempeño entre el estado eutiroideo e hipotiroideo o frente a un grupo control (Burmeister et al. 2001; Scharaml et al. 2016 y Szlejf et al. 2018).

Control Inhibitorio

En los estudios realizados por Burmeister et al. (2001), Correia et al. (2002) y Constant et al. (2005) también se evaluó control inhibitorio con el test de Stroop, en el cual no encontraron diferencias significativas entre un grupo clínico y un grupo control. Sin embargo, Constant et al (2005), menciona que, a pesar de no haber diferencias en la precisión de las respuestas, sí encontraron discrepancias en el tiempo de ejecución de la tarea, lo cual fue atribuido por los autores como dificultades para inhibir.

Por otro lado, en el estudio de Goyal et al. (2020), implementaron una versión computarizada y extendida del test de stroop encontrando diferencias significativas en el tiempo de respuesta y en el número de respuestas correctas en pacientes recién diagnosticados con hipotiroidismo, frente a un grupo control.

Cambios Neuropsicológicos posteriores al Reemplazo Hormonal

Una de las preguntas que surgen a partir de los resultados sobre el desempeño de pacientes en estado hipotiroideo, es si las afectaciones observadas llegan a revertirse una vez que los pacientes inician tratamiento y los niveles de HT se normalizan. En este sentido, se han realizado algunos estudios con modelos animales, con implementación de neuroimagen y de evaluación neuropsicológica de pacientes antes y después del tratamiento, que nos permiten identificar cuáles son algunos de los posibles cambios.

A continuación, se presentan los resultados presentados en dichos estudios en los distintos procesos evaluados.

Atención

En cuanto al rubro atencional, Correia et al. (2002) y Schraml et al. (2011) reportan que no hay cambios en atención, evaluada a través del TMT versión A, entre el estado hipotiroideo y eutiroideo. Además, tampoco encontraron diferencias entre el grupo control y el grupo clínico. Sugiriendo que la atención no llega a presentar alteraciones, ni tampoco mejoras entre los distintos estados hormonales.

Por otro lado, Wekking et al. (2005) menciona haber evaluado la atención a través del PASAT (por sus siglas en inglés *Paced Auditory Serial Addition Task*), sin embargo, al ser una prueba que se considera predominantemente de memoria de trabajo (Ardila y Ostrosky, 2012), sus hallazgos se mencionarán en el apartado de funciones ejecutivas.

Memoria Verbal

En los estudios realizados por He et al. (2011) y Miller et al. (2006), encontraron mejoras en el coeficiente de memoria obtenido con la EMW y en los índices de recuerdo libre a corto plazo y largo plazo, obtenidos en el TAVEC, en comparación a su propio desempeño durante el estado hipotiroideo. Además, los autores identificaron que el desempeño en memoria de los pacientes bajo tratamiento es similar a un grupo control.

Por otro lado, Wekking et al. (2005), evaluaron pacientes con hipotiroidismo primario que se encontraban en tratamiento y compararon su desempeño con puntajes estándar. Los resultados presentados indican que el grupo clínico presenta menor desempeño en recuerdo inmediato de una lista de palabras (TAVEC) y en memoria lógica, tanto en el recuerdo inmediato como diferido. Estos resultados difieren de los previamente reportados por He et al. y Miller et al.

En el estudio realizado por Aghili, et al. (2012), encontraron que pacientes con hipotiroidismo subclínico mejoraron sus puntuaciones en la prueba EMW, tanto en el coeficiente total, como en memoria lógica y aprendizaje asociativo, después de tres meses de tratamiento con levotiroxina.

Por otro lado, Schraml et al. (2011), no encontraron diferencias entre el desempeño de pacientes después del tratamiento y un grupo control en distintas evaluaciones de memoria. De igual forma, no se observaron cambios en memoria verbal, memoria lógico gramatical y aprendizaje asociativo entre el estado hipotiroideo inducido y el estado eutiroideo. Indicando que no hay ni alteraciones o modificaciones en memoria en distintos estados tiroideos.

Por último, Correia et al. 2002 encontraron mejorías en pacientes con hipotiroidismo subclínico desde los 3 meses del tratamiento sustitutivo, mientras que en pacientes con hipotiroidismo clínico la mejora se evidenció hasta los 6 meses de tratamiento, sugiriendo que los pacientes con mayores niveles en TSH y menores en T4, requieren de mayor tiempo para mejorar su desempeño cognitivo. Además, es importante mencionar que Correia et al., no identificaron mejoras en memoria asociativa, incluso después de 6 meses bajo tratamiento. Este último dato, sobre el desempeño en memoria asociativa, se contrapone con lo reportado por Aghili et al. (2012), quienes observaron una mejoría específica en este rubro, lo cual podría indicar que en alteraciones leves de los niveles de HT se puede aumentar el desempeño en memoria asociativa, pero no ante alteraciones severas.

Los resultados de los estudios previamente mencionados dan pie a identificar que el desempeño en memoria de los pacientes en hipotiroidismo bajo tratamiento, aún no logra definirse, al ser algunos estudios los que encuentran mejorías, inclusive sugiriendo una

recuperación total de las alteraciones y otros en los cuales se continúa observando un desempeño por debajo de lo esperado.

Memoria Visoespacial

De acuerdo con la literatura, se han realizado dos estudios en los cuales comparan el desempeño en memoria visoespacial entre el estado hipotiroideo y el estado eutiroideo, posterior al tratamiento.

Por un lado, el estudio de Correia et al. (2002) reportan no haber encontrado mejoras en el desempeño en memoria visual en pacientes con hipotiroidismo después del tratamiento sustitutivo. Mientras que el estudio realizado por Chaala et al. (2018), en el cual implementaron un modelo animal en ratas, donde evaluaron el desempeño de estas en un laberinto acuático, durante el estado hipotiroideo inducido y posteriormente en estado eutiroideo, posterior a tratamiento con T3. Reportan mejorías en el desempeño de las ratas durante el eutiroidismo en comparación con el hipotiroidismo en aprendizaje visoespacial. Además, mencionan un aumento en los niveles de expresión de genes involucrados en plasticidad sináptica en el hipocampo, así como disminución procesos inflamatorios, los cuales asociaron con las mejorías observadas en la prueba del laberinto acuático.

Al igual que en memoria verbal, se identifican resultados contradictorios entre las investigaciones que han abordado el tema de los cambios visoespaciales en memoria.

Psicomotricidad

Uno de los estudios que reporta este rubro es el realizado por Wekking et al. (2005), en el cual reporta que pacientes con hipotiroidismo primario bajo tratamiento, continúan presentando lentitud psicomotora. De igual forma, en la evaluación llevada a cabo por

Smith et al. (2015) observan que, durante el remplazo hormonal, los pacientes muestran una velocidad similar a los controles.

Funciones Ejecutivas

De las funciones ejecutivas en las cuales se han reportado estudios comparativos entre el estado hipotiroideo y eutiroideo se encuentra la memoria de trabajo y el control inhibitorio.

Memoria de Trabajo

De acuerdo con los estudios, se logra identificar que los cambios en MT entre el hipotiroidismo y el eutiroidismo, se encuentran mayormente definidos. Es decir, la mayoría de los estudios han reportado mejoras en el desempeño de los pacientes una vez que se han alcanzado valores normales de las hormonas tiroideas.

De manera específica, He et al. (2011), Scharami et al. (2011) y Zhu et al. (2006), reportan mejoras en el desempeño de memoria de trabajo en pacientes que fueron evaluados durante el hipotiroidismo y posterior al inicio de su tratamiento sustitutivo. Igualmente, Wekking et al. (2005), no encontraron diferencias en el desempeño en MT de pacientes con hipotiroidismo bajo tratamiento y las puntuaciones normales.

Estudios como el de Correia et al. (2002), en el cual también se reportan mejorías en memoria de trabajo, sugieren que los cambios son observables después de 6 meses de tratamiento, pero no a los 3 meses. Sin embargo, en el estudio de Schraml et al. (2011), encontraron mejorías apenas 8 semanas después del tratamiento.

Por último, en el estudio realizado por Zhu et al. (2006), en el cual se realizó Resonancia Magnética funcional durante la implementación de tareas n-back en pacientes con hipotiroidismo subclínico, reportan encontrar diferencias entre la actividad cerebral durante

los distintos estados tiroideos, identificando cambios en la corteza del cíngulo posterior, el lóbulo parietal inferior izquierdo y en la corteza prefrontal medial bilateral, lo cual se interpreta como un reacomodo de los recursos mentales. De igual forma, mencionan que durante el eutiroidismo no se encontraron diferencias con el grupo control, indicando que los aspectos de función cerebral logran reestablecerse dentro de lo normal, al menos ante una alteración leve de los niveles hormonales tiroideos, como lo es el hipotiroidismo subclínico.

Control inhibitorio

En las evaluaciones realizadas por Goyal et al (2020), encontraron mejoras significativas en el desempeño de pacientes recién diagnosticados con hipotiroidismo después de 3 meses de tratamiento, en una versión computarizada del test de stroop.

De acuerdo con los estudios revisados, se identifica en su mayoría, estudios con resultados inconclusos respecto al perfil neuropsicológico durante un estado hipotiroideo. De igual forma, no se ha logrado definir de manera precisa, cuáles son los cambios en dicho perfil neuropsicológico después de la terapia de sustitución hormonal en los pacientes con hipotiroidismo. Remarcando la importancia de continuar investigando la relación entre el hipotiroidismo y cognición.

Método

Justificación

Anteriormente, se estipulaba que las hormonas tiroideas no ejercían ningún tipo de función dentro del sistema nervioso central del adulto. Sin embargo, desde las últimas décadas, se ha dado énfasis en el papel de estas dentro de mecanismos de neurogénesis,

tanto en el hipocampo como en la zona subventricular, así como en aspectos metabólicos y de perfusión sanguínea en donde se ha identificado que la disminución o deficiencia de estas puede llegar a generar alteraciones en dichos procesos (Bauer et al., 2009; Constant et al., 2001; Kapoor et al., 2015).

Si bien, la influencia de las hormonas tiroideas a nivel del SNC en adultos continúa bajo investigación, siendo aún limitada la comprensión de los mecanismos a través de los cuales trabajan, el interés ha escalado hacia aspectos cognitivos, en donde se tiene la premisa de que las posibles alteraciones a nivel celular y estructural que se han identificado por la disminución de las hormonas tiroideas, se pueden llegar a ver reflejadas en el desempeño cognitivo de los pacientes. Sin embargo, los estudios sobre el impacto de las alteraciones en los niveles de HT, en específico de su disminución, sobre la cognición son aún escasas, encontrando constantes diferencias en los resultados reportados por los estudios publicados.

A pesar de que las investigaciones actuales no han permitido definir un perfil de desempeño neuropsicológico en pacientes con hipotiroidismo, se logra identificar que las alteraciones cognitivas en distintos procesos suelen presentarse con alta frecuencia (Burmenstein et al. 2001; Correia et al., 2002; Miller et al. 2007; Scharaml et al., 2011; Zhu et al., 2006), lo cual ha llevado al interés de si dichas alteraciones son reversibles, es decir, si su desempeño se normaliza una vez que los pacientes comienzan el tratamiento de sustitución hormonal o si las afectaciones constantemente observadas y reportadas durante estados hipotiroideos se tratan de cambios neurocognitivos estables. Las investigaciones realizadas hasta la actualidad sobre cambios neuropsicológicos en distintos niveles de HT, han sido escasos y con diversos resultados, no logrando definir si los cambios observados,

cuando los hay, son reversibles o no. Por un lado, estudios como los realizados por He et al. (2011) y Miller et al. (2006) reportan mejoras en el desempeño, mientras que estudios como el de Wekking et al. (2005) y Correira et al. (2002), encontraron un desempeño por debajo de lo esperado, inclusive después del tratamiento farmacológico. Por lo tanto, se ha considerado que se requieren mayores estudios que busquen comparar las diferencias neuropsicológicas en pacientes con hipotiroidismo, antes y después del tratamiento farmacológico que permitan identificar si las alteraciones en los niveles de HT llegan a generar alteraciones irreversibles, de forma que se pueda implementar la evaluación e intervención neuropsicológica en el tratamiento integral de los pacientes con hipotiroidismo.

Debido a lo mencionado anteriormente, el presente trabajo tuvo como objetivo identificar si se presentan cambios entre el desempeño neuropsicológico de pacientes con cáncer tiroideo durante la fase de hipotiroidismo, previa a la aplicación de yodo radioactivo y la etapa posterior a retomar el tratamiento de sustitución hormonal.

Pregunta de Investigación

¿Existen cambios neuropsicológicos en pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides diferenciado, sometidos a yodo radioactivo durante el estado hipotiroideo y el estado eutiroideo?

Objetivo General

Comparar el desempeño neuropsicológico durante el estado hipotiroideo y el estado eutiroideo en pacientes con CTD sometidos a tratamiento con yodo radiactivo.

Objetivos Específicos

- Determinar si hay cambios en el desempeño en tareas de orientación entre un estado hipotiroideo y un estado eutiroideo.
- Determinar si hay cambios en el desempeño en tareas de atención entre un estado hipotiroideo y un estado eutiroideo.
- Determinar si hay cambios en el desempeño en tareas de memoria entre un estado hipotiroideo y un estado eutiroideo.
- Determinar si hay cambios en el desempeño en tareas de funcionamiento ejecutivo entre el estado hipotiroideo y eutiroideo.

Variables

- Variable Dependiente: Desempeño en tareas de orientación, atención, memoria y funciones ejecutivas.

Definición operacional: Puntajes crudos y normalizados en las distintas tareas de la prueba NEUROPSI Atención y Memoria (Ostrosky-Solis, F., Gómez, E., Matute, Matute, E., Ardila, A. y Pineda, D.).

- Variable Independiente:

Estado Tiroideo: Hipotiroidismo y Eutiroidismo

Definición operacional:

Eutiroidismo: Niveles de TSH: 0.3-5 μ UI/ mL y niveles de T4: 5.91-12.56 ug/dL y T3: 0.64-1.81 ng/dL.

Hipotiroidismo: Niveles de TSH $>5 \mu\text{5/ mL}$ y niveles de Ft4 $<0.63. \text{ ng/dL}$ o de TT <5.91 uf/dL.

- Covariables: síntomas de ansiedad y depresión

Definición operacional: Puntajes obtenidos a través del Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II) y el SCL-90 (por sus siglas en inglés, *Sintom Check List- 90*)

Hipótesis

H1: Se encontrarán diferencias en el desempeño cognitivo entre los estados de hipotiroidismo y eutiroidismo en pacientes con CTD que recibieron terapia con yodo radiactivo.

H2: Se encontrarán diferencias en el desempeño en tareas de orientación entre los estados de hipotiroidismo y eutiroidismo en pacientes con CTD que recibieron terapia con yodo radiactivo.

H3: Se encontrarán diferencias en el desempeño atencional entre los estados de hipotiroidismo y eutiroidismo en pacientes con CTD que recibieron terapia con yodo radiactivo.

H4: Se encontrarán diferencias en el desempeño mnésico entre los estados de hipotiroidismo y eutiroidismo en pacientes con CTD que recibieron terapia con yodo radiactivo.

H5: Se encontrarán diferencias en el desempeño en tareas de funciones ejecutivas entre los estados de hipotiroidismo y eutiroidismo en pacientes con CTD que recibieron terapia con yodo radiactivo.

Tipo de Estudio

Se trató de un estudio longitudinal correlacional.

Muestra

Se utilizó un muestreo no probabilístico, por conveniencia.

Participantes

Se evaluaron pacientes del Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán (INCMNSZ) con carcinoma tiroideo diferenciado, sometidos a intervención quirúrgica y próximos a recibir terapia con yodo radiactivo, que aceptaron participar en el protocolo y otorgaron su consentimiento informado.

Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides, folicular o papilar.
- Tener una tiroidectomía parcial o total.
- Sexo indistinto.
- Cita próxima a recibir yodo.
- No estar consumiendo levotiroxina por al menos un mes previo a la evaluación.
- Contar con pruebas de laboratorio emitidas por el INCMNSZ, alrededor de una semana antes de la fecha de evaluación neuropsicológica.

Criterios de Exclusión

- Tener diagnóstico de hipertensión, diabetes o algún diagnóstico psiquiátrico o neurológico.
- Tener tratamiento con benzodiazepinas o fármacos con efecto anticolinérgico.
- Antecedentes de traumatismo craneoencefálico.
- Consumo alto y frecuente de tabaco, alcohol u otro tipo de droga.
- Presentar algún tipo de déficit visual o auditivo no corregido.

Instrumentos

- NEUROPSI Atención y Memoria (Ostrosky-Solis, F., Gómez, E., Matute, Matute, E., Ardila, A. y Pineda, D., 2012).

Es un instrumento de evaluación neuropsicológica, el cual cuenta con datos normativos basados en una población hispanohablante normotípica, la cual sirve como referencia objetiva para poder realizar estudios con población patológica y determinar si hay alteraciones o no en las distintas áreas evaluadas.

El instrumento consta de 29 subpruebas, las cuales proporcionan puntuaciones naturales. La suma de determinados puntajes permite obtener tres puntuaciones totales normalizadas: *Total atención y funciones ejecutivas*, la cual se obtiene por la conversión de la suma de puntuaciones naturales de 13 subpruebas; *Total memoria*, es dada por la conversión de la suma de puntuaciones naturales de 17 subpruebas y *Total atención y memoria*, el cual está dado por la conversión de la suma de todas las puntuaciones naturales. La media de las puntuaciones normalizadas es de 100 con una desviación estándar de 15, con lo que

obtienen cuatro categorías diagnósticas según las puntuaciones; alteración severa (69 o menos), alteración leve (70-84), normal (85-115) y normal alto (116 en adelante).

El Neuropsi Atención y Memoria tiene 9 grupos de edades que a su vez se dividen en tres rangos según su escolaridad, a) bajo: 0-3 años, b) medio (4-9), alto (10-24 años), por lo que el instrumento permite obtener perfiles para cada caso según el grupo al que pertenezcan, proporcionando puntuaciones normalizadas para cada una de las 29 subpruebas que la componen. La media en estas puntuaciones es de 10, con desviación estándar de 3, por lo que nuevamente se colocan en distintas categorías diagnósticas, siendo de 7-13 puntajes normales, 1-3 puntajes con alteraciones severas, 4-6 alteraciones leves a moderadas y de 14 en adelante puntuaciones normales altas.

- Inventario de síntomas SCL-90 (por sus siglas en inglés *Symptom Check List-90*) (Derogatis, L.1983).

Este inventario ha sido desarrollado para evaluar patrones de síntomas. Consta de 90 reactivos, los cuales se responden sobre la base de una escala tipo Likert de cinco puntos (0-4). Se evalúa e interpreta en función de nueve dimensiones primarias y tres índices globales de malestar psicológico.

Dentro de las dimensiones primarias se encuentran: 1) Somatización, 2) Obsesiones y compulsiones, 3) Sensibilidad interpersonal, 4) Depresión, 5) Ansiedad, 6) Hostilidad, 7) Ansiedad fóbica, 8) Ideación paranoide, y 9) Psicoticismo. Los índices globales son: 1) índice global de severidad, 2) Total de síntomas positivos y 3) Índice Malestar Sintomático Positivo.

Este instrumento puede ser respondido sin dificultades por personas que han terminado la educación básica hasta la primaria. Su aplicación requiere en promedio 15 minutos; se le pide a la persona que responda en función de cómo se ha sentido durante los últimos siete días, incluyendo el día presente. Es aplicable a personas entre 12 y 65 años de edad.

- Inventario de Depresión de Beck, BDI- II.

Es una de las escalas más utilizadas en el mundo para medir la severidad de los síntomas de depresión en muestras clínicas y no clínicas. Se trata de un cuestionario con 21 apartados:

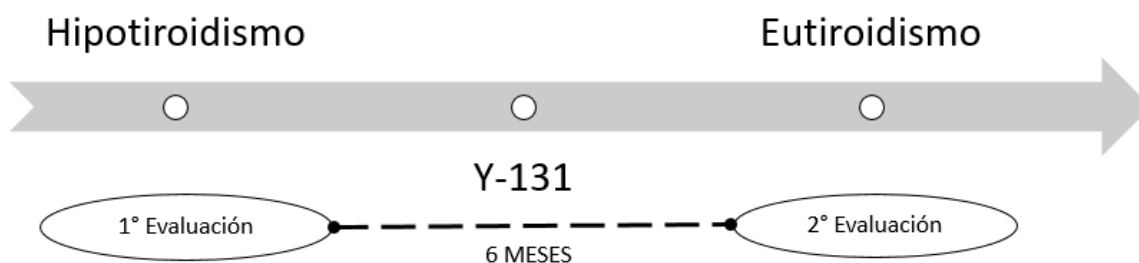
Clasificaciones diagnósticas: Mínima: 0-9; Leve: 10-16; Moderada: 17-29; Severa: 30-63.

Procedimiento

Se inició identificando a los posibles candidatos, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, dentro del sistema del INCMNSZ. Posteriormente se realizó una llamada telefónica, invitándolos a participar en el proyecto de investigación. Como se observa en la Figura 13, se llevaron a cabo 2 sesiones, la primera se realizó aproximadamente dos semanas antes de la aplicación de yodo radioactivo y la segunda 6 meses de la aplicación, de este. En cada una se realizó historia clínica breve semiestructurada y la aplicación de los instrumentos de evaluación, BDI-II, SCL y Neuropsi Atención y Memoria, así como la firma del consentimiento informado durante la primera sesión.

Figura 13.

Procedimiento



Resultados

Datos Sociodemográficos y Clínicos

Se evaluaron 17 mujeres con cáncer diferenciado de tiroides en estado hipotiroideo y posteriormente, en estado eutiroideo; en ambas ocasiones se obtuvieron los niveles de hormonas tiroideas a través de pruebas de laboratorio proporcionadas por el INCMNSZ. En la Tabla 8, se muestra la media para edad y escolaridad de las participantes, así como datos de lateralidad.

Tabla 8.

Datos sociodemográficos

	Media (DE)
Edad	44.41 (14.78)
Escolaridad*	14.06 (\pm 3.63)
Lateralidad	
Diestra	16
Zurda	1

Nota: *Escolaridad tomada en años; (DE): Desviación Estándar.

En la Tabla 9, se presentan la media y desviación estándar obtenidas en ambos estados hormonales, así como los rangos de referencia para los puntajes obtenidos en ansiedad y depresión del SCL-90, depresión del BDI y los distintos niveles de TSH, T4 y T3. De igual forma, se realizó la prueba de Wilcoxon, para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas en los puntajes de ansiedad y depresión, entre los distintos estados hormonales.

Tabla 9.

Datos clínicos en etapa hipotiroidea y eutiroides

	Hipotiroidismo (DE)	Eutiroidismo (DE)	Rangos de referencia	<i>p</i>
Ansiedad SCL-90	1.0894 (0.64800)	0.5612 (0.54989)	≥1.8	.002*
Depresión SCL-90	1.4282 (0.61801)	0.9353 (0.51321)	≥2	.003*
Depresión BDI	18.2143 (9.61712)	9.4706 (4.41755)	>17	.012*
Perfil Hormonal				
TSH	86.8212 (36.59119)	0.3947 (0.72818)	0.3 - 5 mIU/L	
T4	1.8176 (0.83994)	10.8441 (2.32680)	5.91-12-56 ng/dL	
T3	0.3724 (0.09763)	1.0924 (0.19772)	0.64-1.81 ng/dL	

Nota: DE: Desviación Estándar; SCL-90: *Symptom Check List-90*; BDI: Inventario de Depresión de Beck; TSH: Hormona estimulante de la Tiroides; T4: Hormona Tiroxina; T3: Hormona triyodotironina. * $p < 0.05$.

Relación entre Puntuaciones Totales y Depresión

De igual forma, se buscó una relación entre los distintos niveles de depresión, de acuerdo con los puntajes del BDI, durante los diferentes estados hormonales y las categorías diagnósticas obtenidas en la puntuación Total de Atención y Memoria. Sjn

embargo, no se encontró dicha correlación ni en el estado hipotiroideo ($r_s = -0.3$ $p = 0.3$) ni en el estado eutiroideo ($r_s = -0.12$, $p = 0.66$)

En la Tabla 10 se observa que, de las dos participantes con depresión mínima, una se encontró en rangos de desempeño cognitivo global normal y otra en alteraciones leves a moderadas. Mientras que, de los 4 casos que se encontraron en depresión leve, una se encuentra en rangos normales altos, tres en rangos normales y una en alteración severa. En rangos de depresión moderada se encontraron 4 casos, de los cuales uno se encontró en rangos normales altos, dos en rangos normales y uno en alteración leve a moderada. Por último, se encontraron 3 casos con depresión severa, los cuales obtuvieron un desempeño cognitivo normal.

Tabla 10.

Relación entre los niveles de depresión y el perfil cognitivo durante la etapa hipotiroidea.

Nivel de Depresión	Diagnóstico	Normal-alto	Normal	Alteración leve-moderada	Alteración severa
Mínima	-	-	1	1	-
Leve	1	1	3	-	1
Moderada	1	1	2	1	-
Severa	-	-	3	-	-

Notas: Niveles de depresión obtenidos a través del BDI: Mínima: 0-9; Leve: 10-16; Moderada: 17-29; Severa 30-60. Clasificación diagnóstica obtenida en la puntuación Total Atención y Memoria: Normal-alto: ≥ 116 ; Normal: 115-85; Alteración leve-moderada: 84-70; Alteración severa: ≤ 69 .

En la tabla 11 se presentan el número de casos que se encontró en cada nivel de depresión, así como la categoría diagnóstica de su desempeño cognitivo global durante el estado eutiroideo. Se encuentra que, 9 casos obtuvieron niveles mínimos de depresión, de los cuales dos se encontraron en rangos normales-altos, cinco en rangos normales y dos en alteraciones leves a moderadas. En niveles leves de depresión se identifican 7 casos, de los cuales dos caen dentro de rangos normales-altos y el resto en rangos normales. Por último, se encuentra un caso con depresión moderada, el cual obtiene un desempeño cognitivo global dentro de rangos normales. Ninguno de los casos alcanzó niveles severos de depresión durante el estado eutiroideo.

Tabla 11.

Relación entre los niveles de depresión y el perfil cognitivo durante el estado eutiroideo.

Nivel de Depresión	Diagnóstico Normal-alto	Normal	Alteración leve-moderada	Alteración severa
Mínima	2	5	2	-
Leve	2	5	-	-
Moderada	-	1	-	-
Severa	-	-	-	-

Notas: Niveles de depresión obtenidos a través del BDI: Mínima: 0-9; Leve: 10-16; Moderada: 17-29; Severa 30-60. Clasificación diagnóstica obtenida en la puntuación Total Atención y Memoria: Normal-alto: ≥ 116 ; Normal: 115-85; Alteración leve-moderada: 84-70; Alteración severa: ≤ 69 .

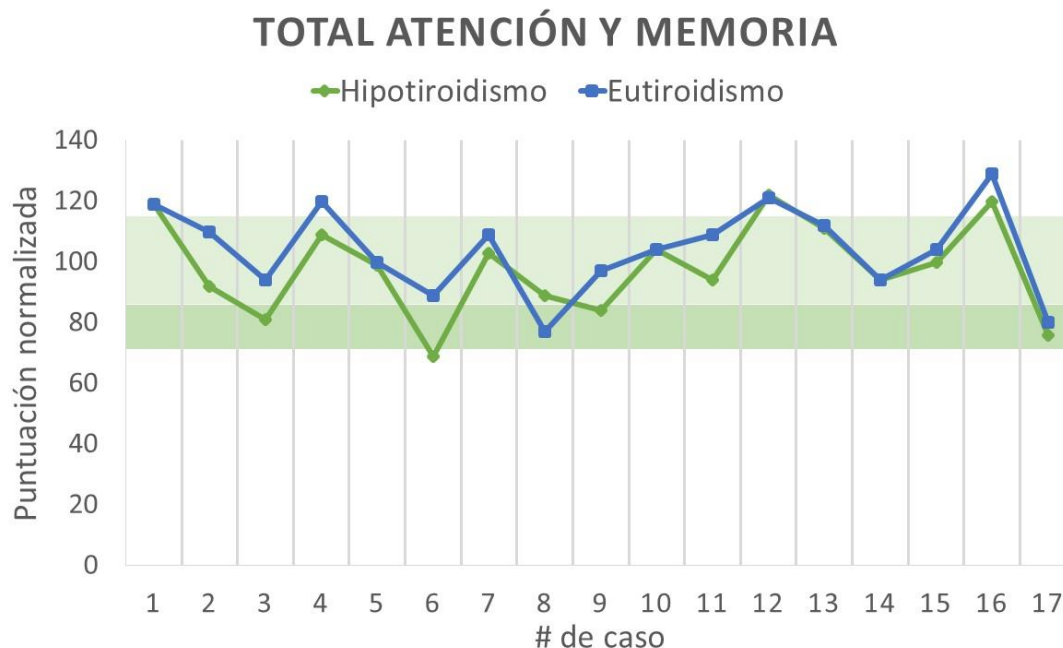
Diferencias entre Puntuaciones Totales

Con el objetivo de identificar las diferencias en el desempeño global de las pacientes entre los diferentes estados hormonales. Se muestran los puntajes obtenidos durante el hipotiroidismo y posteriormente, durante el eutiroidismo en las distintas puntuaciones Totales proporcionadas por la prueba.

Para la puntuación Total de Atención y Memoria (Figura 14), se observa que durante el hipotiroidismo 3 casos se encuentran en rangos normales altos, 10 en rango normal, 3 en alteraciones leves a moderadas y uno en alteraciones severas. Durante la evaluación en estado eutiroideo se observa, el aumento generalizado en las puntuaciones. Además, se identifica que, de los 4 casos dentro de rangos con alteraciones, 3 casos alcanzan rangos normales (casos 3, 6 y 9), mientras que el caso 17 permanece con alteraciones leves. Por otro lado, el caso 8 llega a presentar disminución en la puntuación.

Figura 14.

Puntajes en Total Atención y Memoria durante el estado hipotiroideo y eutiroides.

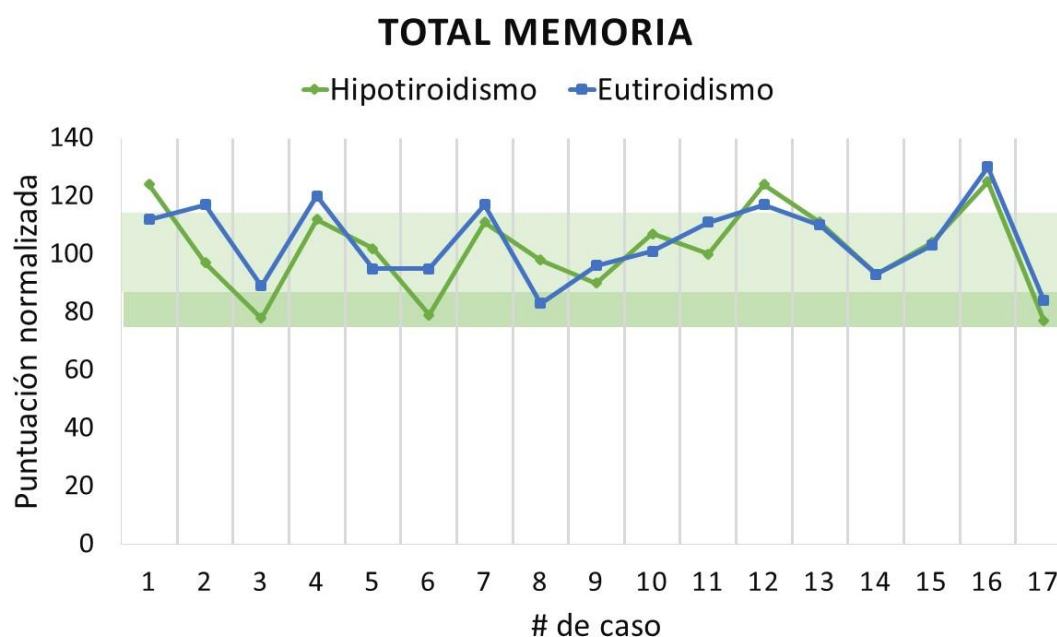


Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación normalizada: normal-alto: ≥ 116 ; normal: 115-85, se presenta con franja verde claro; alteraciones leve-moderada: 84-70, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: ≤ 69 .

De igual manera, en las puntuaciones Totales de Memoria, mostradas en la Figura 15, se identifica que durante el hipotiroidismo 3 casos se encuentran en rangos normales altos, 11 en normales y 3 dentro de alteraciones leves a moderadas. Mientras que en el estado eutiroides se observa nuevamente una tendencia a mejorar las puntuaciones, y de las pacientes dentro de alteraciones únicamente una no logra normalizar su desempeño. Adicional, se identifica disminución en la puntuación total en el caso 8.

Figura 15.

Puntuaciones en Total Memoria durante el estado hipotiroideo y eutiroidico.

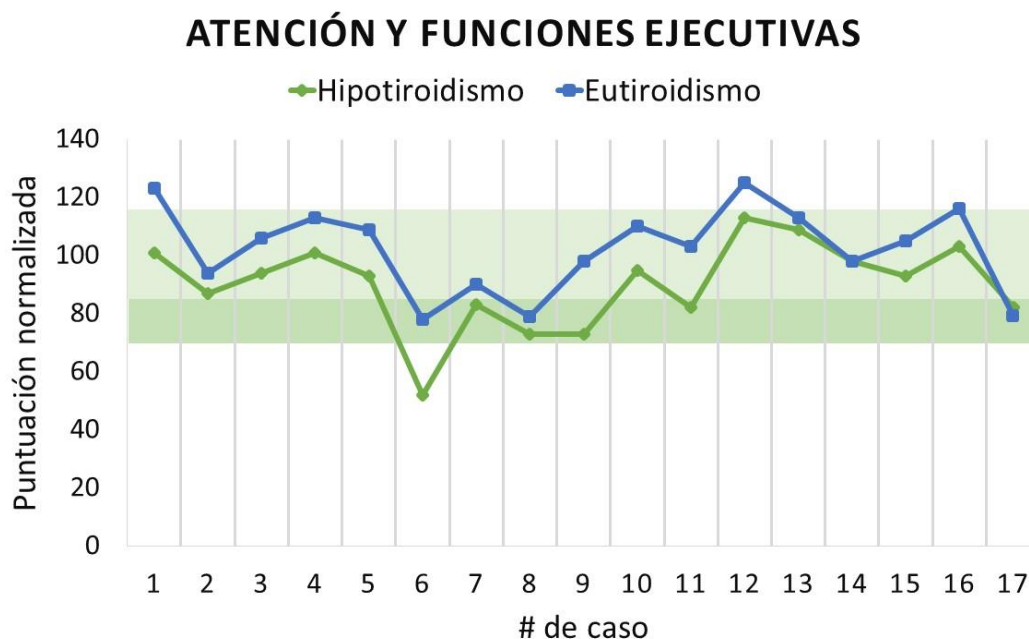


Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación normalizada: normal-alto: ≥ 116 ; normal: 115-85, se presenta con franja verde claro; alteraciones leve-moderada: 84-70, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: ≤ 69 .

Por último, en la puntuación de total atención y funciones ejecutivas, mostradas en la Figura 16, se identifica que, durante el estado hipotiroideo, 11 casos se encuentran en rangos normales, mientras que 5 en alteraciones leves a moderadas y uno en alteraciones severas. Posteriormente, durante el eutiroidismo, se identifica de manera generalizada la tendencia a aumentar la puntuación, sin embargo, únicamente 3 pacientes (casos 7, 9 y 11) de las 6 dentro de rangos de alteraciones, llegan a normalizar su desempeño.

Figura 16.

Puntuaciones en Total Atención y Funciones Ejecutivas durante el estado hipotiroideo y eutiroides.



Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación normalizada: normal-alto: ≥ 116 ; normal: 115-85, se presenta con franja verde claro; alteraciones leve-moderada: 84-70, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: ≤ 69 .

De igual forma, se realizó la prueba de Wilcoxon en las distintas puntuaciones Totales del Neuropsi Atención y Memoria, con el objetivo de definir si existían diferencias estadísticamente significativas entre el desempeño de las pacientes en los distintos estados hormonales. Los resultados se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12.

Prueba Wilcoxon para puntuaciones Totales normalizadas del Neuropsi Atención y Memoria.

	Mediana		
	Hipotiroidismo	Eutiroidismo	P
Total atención y funciones ejecutivas	93	105	.001*
Total memoria	102	103	.379
Total atención y memoria	99	104	.009*

Nota: $p < 0.05$

Los resultados de la prueba de Wilcoxon muestran que hay diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones totales de *Atención y Funciones Ejecutivas* y *Atención y Memoria*, mientras que, para la puntuación de Memoria, no se obtuvieron diferencias significativas.

Diferencias entre Subpruebas

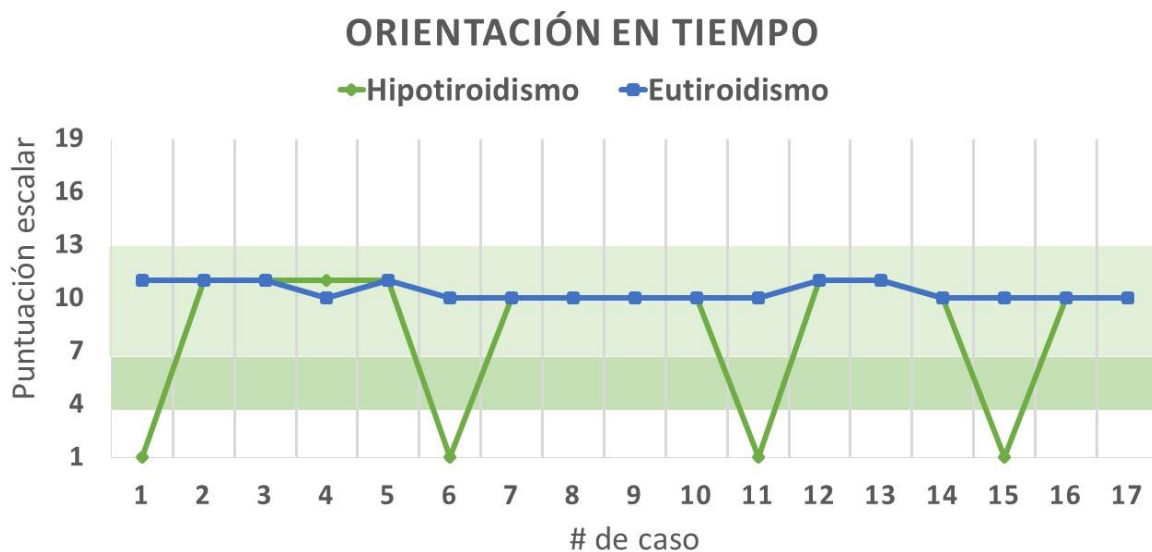
Con el objetivo de identificar cambios específicos en el desempeño de las pacientes entre el estado hipotiroideo y eutiroides, se presentan nuevamente las diferencias entre las puntuaciones normalizadas en cada subprueba durante el estado hipotiroideo y eutiroides en cada uno de los casos evaluados.

En la Figura 17 se muestran las puntuaciones normalizadas en orientación en tiempo, se identifican 13 casos dentro de rangos normales y 4 en alteraciones severas en el

hipotiroidismo, mientras que en el eutiroidismo se identifica la normalización de las puntuaciones de las pacientes que cayeron en rangos de alteraciones previamente.

Figura 17.

Puntuaciones escalares en orientación en tiempo durante estado hipotiroideo y eutiroidico.

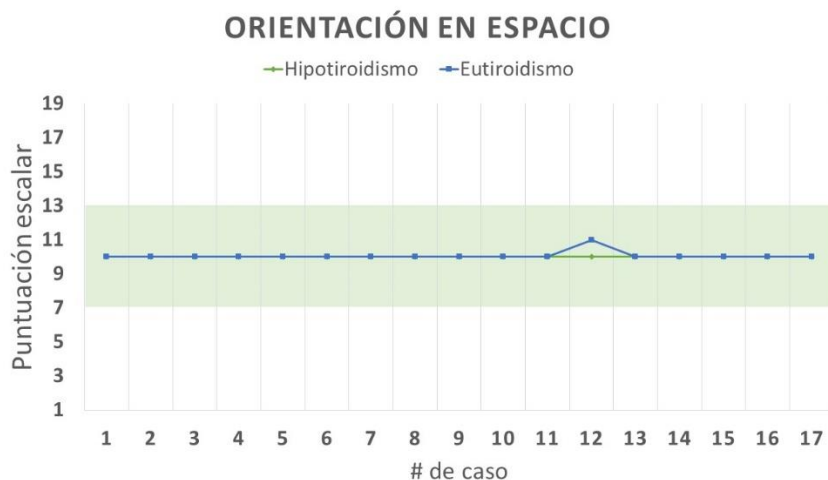


Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

En las Figuras 18 y 19 se muestran las puntuaciones en orientación en espacio y persona, en las cuales se observa un desempeño similar tanto en el hipotiroidismo como en eutiroidismo en los 17 casos.

Figura 18.

Puntuaciones escalares en orientación en espacio durante estado hipotiroideo y eutiroides.



Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

Figura 19.

Puntuaciones escalares en orientación en persona durante estado hipotiroideo y eutiroides.

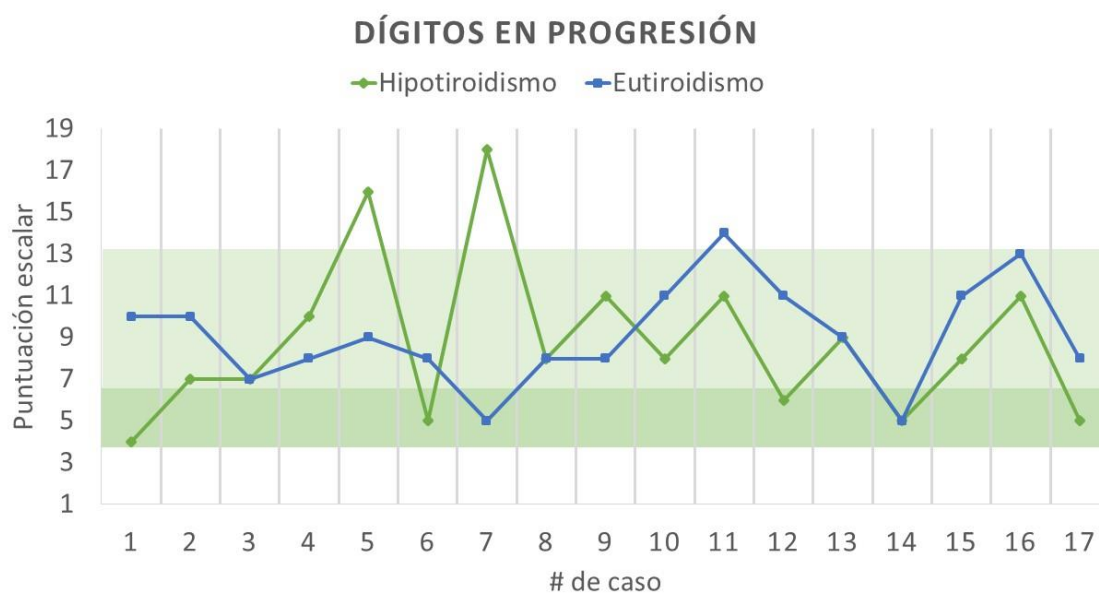


Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

Por otro lado, en la Figura 20 se muestran las puntuaciones para la subprueba en dígitos en progresión. De acuerdo con los resultados, durante la evaluación en estado hipotiroideo se identifican dos casos dentro de rangos normales altos, 10 en rangos normales y 5 dentro de alteraciones leves, de los cuales 4 casos (1, 6, 12 y 17) normalizan su desempeño durante el eutiroidismo. Mientras que el caso 14 permanece dentro de alteraciones leves a moderadas. Adicional, se identifica que el caso 7 presenta una disminución la cual cae de rangos normales altos a alteraciones leves a moderadas y en el caso 5, en donde se coloca en rangos normales altos y posteriormente en rangos normales.

Figura 20.

Puntuaciones escalares en dígitos en progresión en estado hipotiroideo y eutiroidismo.



Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

En la Figura 21 se presentan los datos para la subprueba cubos en progresión. Se observa que durante el hipotiroidismo un caso cae en rangos normales altos, 14 en rangos normales y dos dentro de alteraciones leves, mismos que logran normalizar su desempeño durante el eutiroidismo (casos 2 y 3). Aunado a esto, se identifica que la puntuación de los casos 8 y 17 cae de rangos normales a alteraciones leves, mientras que en el caso 13 se observa la baja de rangos normales altos a normales.

Figura 21.

Puntuaciones escalares en cubos en progresión durante estado hipotiroideo y eutiroidico



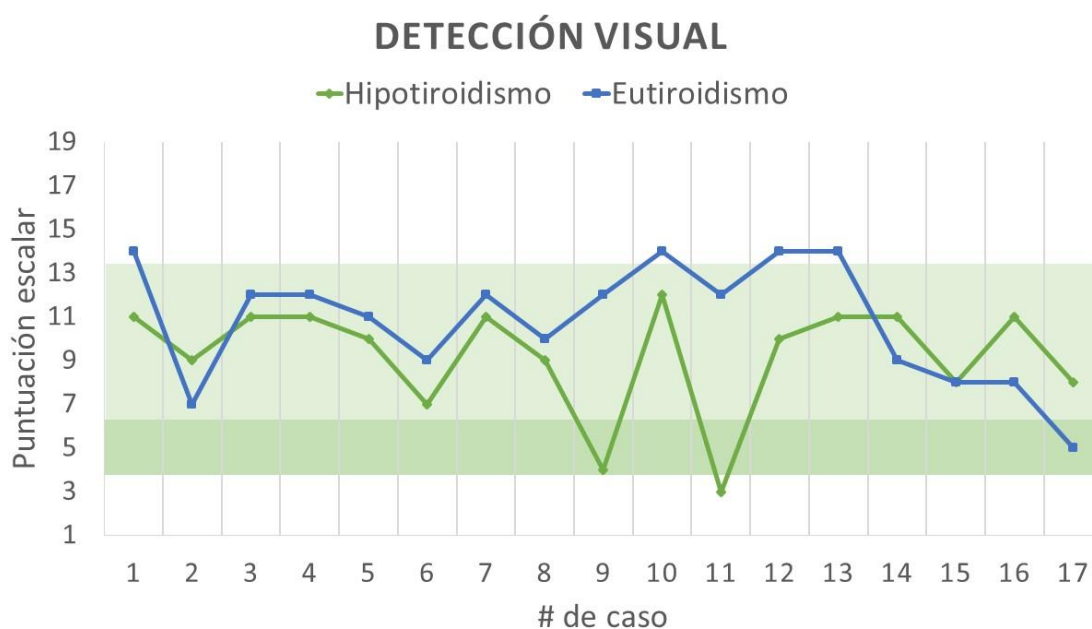
Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

En la figura 22 se presentan las distintas puntuaciones identificadas en la subprueba de detección visual. Durante el hipotiroidismo se obtuvieron 15 casos en rangos normales,

uno en alteraciones leves a moderadas y uno en alteraciones severas; nuevamente, se identifica la normalización del desempeño en dichos casos (9 y 11). Se identifica de forma general que las pacientes aumentan su desempeño, encontrando 4 casos (1, 10, 12 y 13) que de rangos normales llegan a rangos normales altos. Por otro lado, se identifica la disminución del desempeño en el caso 17, en donde de rangos normales baja a rangos con alteraciones leves a moderadas.

Figura 22

Puntuaciones escalares en detección visual durante estado hipotiroideo y eutiroidico



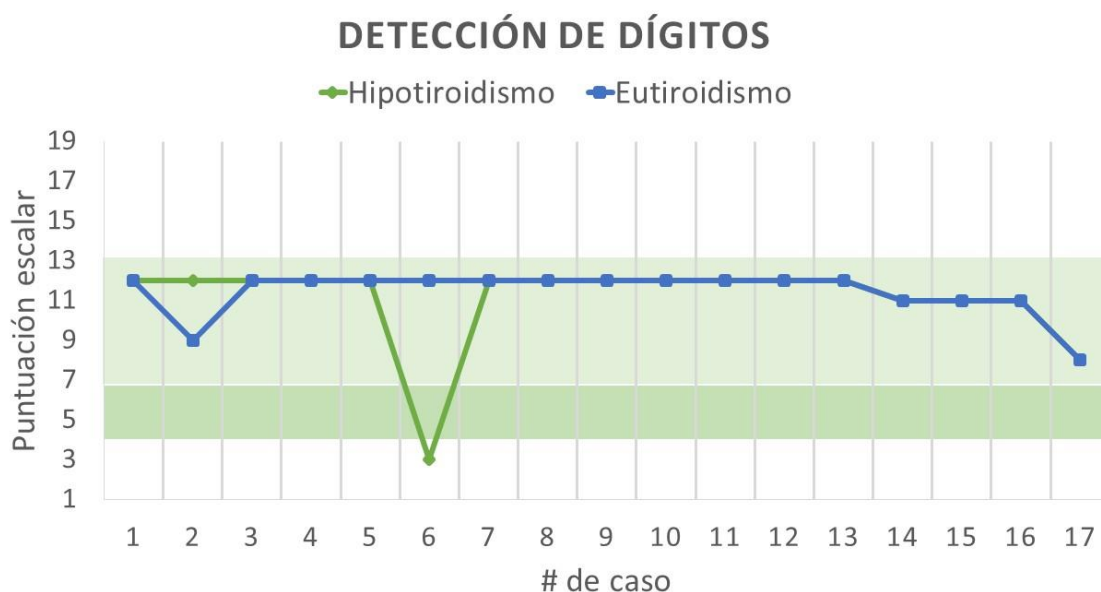
Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

En la Figura 23 se presentan los resultados para la subprueba detección de dígitos. Durante el hipotiroidismo se identifican 16 casos dentro de rangos normales y un único caso

en rangos con alteraciones severas. Nuevamente, se observa que el desempeño de dicho caso se normalizó durante la restauración de los niveles de hormonas tiroideas, mientras que el desempeño el resto de las pacientes no presentaron variaciones entre los dos estados hormonales.

Figura 23

Puntuaciones escalares en detección de dígitos durante estado hipotiroideo y eutiroides



Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

La Figura 24 muestra las puntuaciones obtenidas en la subprueba series sucesivas. Se observa que durante el hipotiroidismo hay 16 casos dentro de rangos normales y un caso dentro de rangos de alteraciones leves a moderadas (caso 9), posteriormente, se identifica la normalización del desempeño en el estado eutiroides. Se identifica que el caso 11, disminuyó

su desempeño de rangos normales a alteraciones leves a moderada; igualmente se identifica que los casos 3 y 17, presentan una disminución de más de tres puntos.

Figura 24

Puntuaciones escalares en series sucesivas durante estado hipotiroideo y eutiroidico

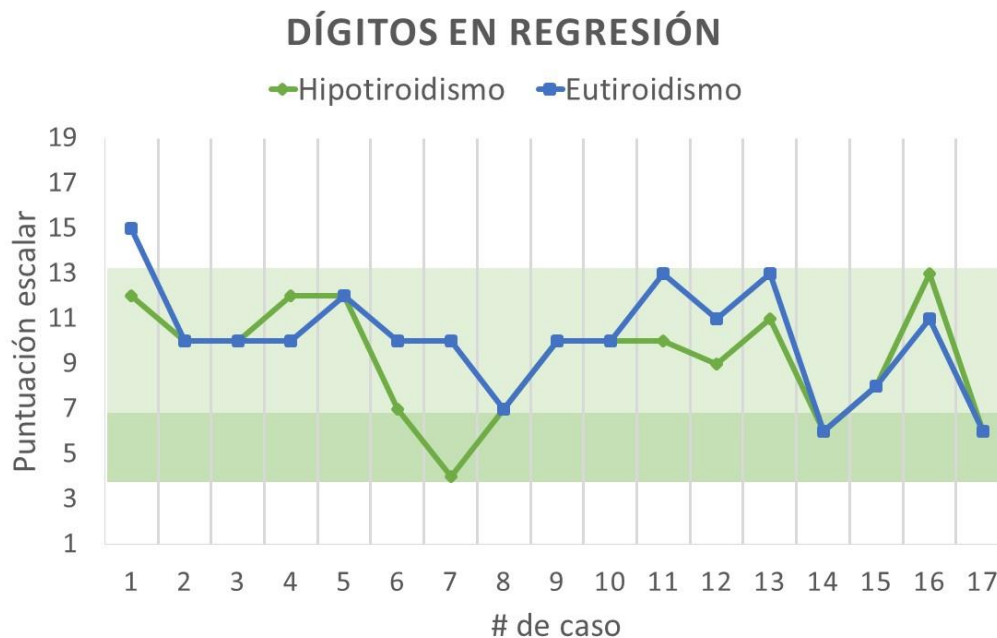


Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

La Figura 25 muestra las puntuaciones obtenidas en la subprueba de dígitos en regresión. Durante la evaluación durante el hipotiroidismo se observan 14 casos en rangos normales y 3 dentro de alteraciones leves a moderadas. En la evaluación en estado eutiroidico se observa que solo un caso de los 3, que presentaron alteraciones durante la evaluación previa, logran normalizar su desempeño.

Figura 25

Puntuaciones escalares en dígitos en regresión durante estado hipotiroideo y eutiroides.

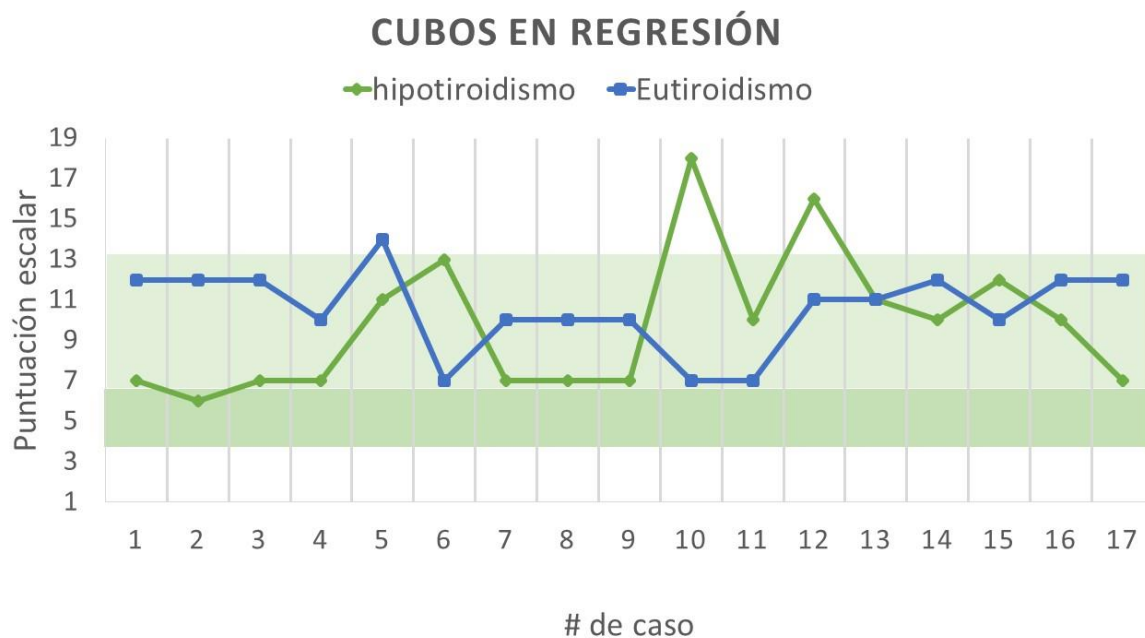


Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

En la Figura 25, la cual muestra las puntuaciones de la subprueba cubos en regresión se identifican durante el hipotiroidismo 2 casos en rangos normales altos, 14 en normales y un caso único dentro de alteraciones leves. Posteriormente, en la evaluación en estado eutiroides observamos la normalización del desempeño y el aumento en el caso 5, de rangos normales a normales altos. Por otro lado, los casos 10 y 12, presentan la disminución de su desempeño de rangos normales altos a normales, mientras que el caso 6, si bien no se modifica la categoría diagnóstica en la que se encuentra, hay una diferencia de 6 puntos.

Figura 26

Puntuaciones escalares en cubos en regresión durante estado hipotiroideo y eutiroides

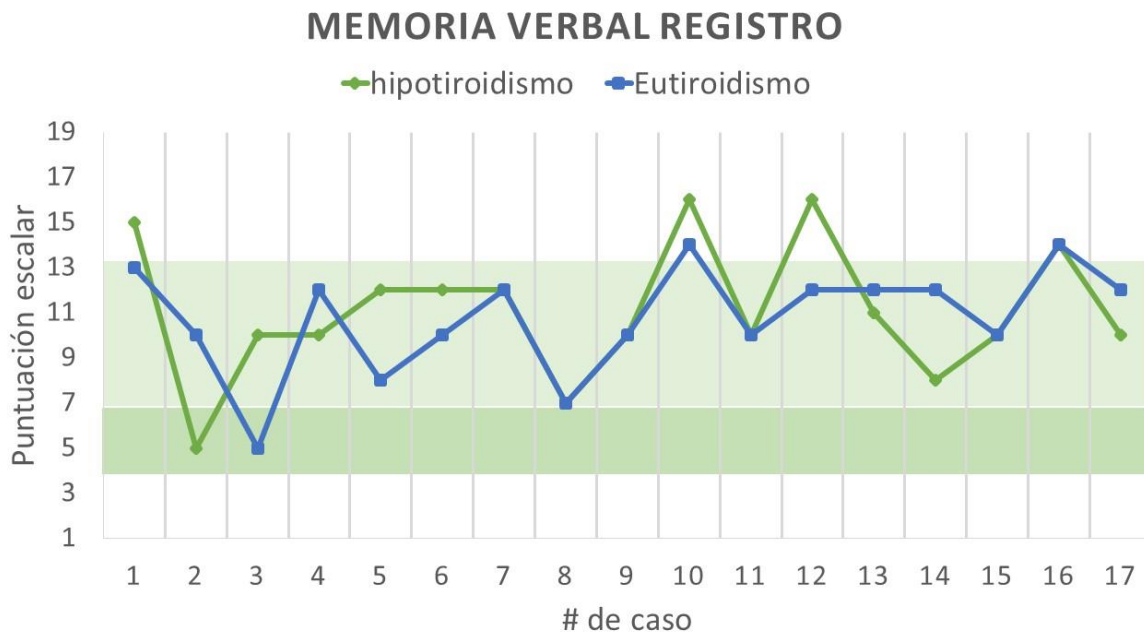


Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

En la Figura 27 se presentan las puntuaciones para la subprueba de memoria verbal, durante el registro. Durante la evaluación en estado hipotiroideo se encontraron 4 casos en rangos normales altos, 12 normales y uno dentro de alteraciones leves a moderadas, mismo donde se llega a normalizar el desempeño durante el estado eutiroides. Por otro lado, se identifica disminución en las puntuaciones de los casos 3, 1, 10 y 12, donde el primero cae de rango normal a alteraciones leves a moderadas, mientras que los últimos de normal alto a normal.

Figura 27

Puntuaciones escalares en memoria verbal registro durante estado hipotiroideo y eutiroidico

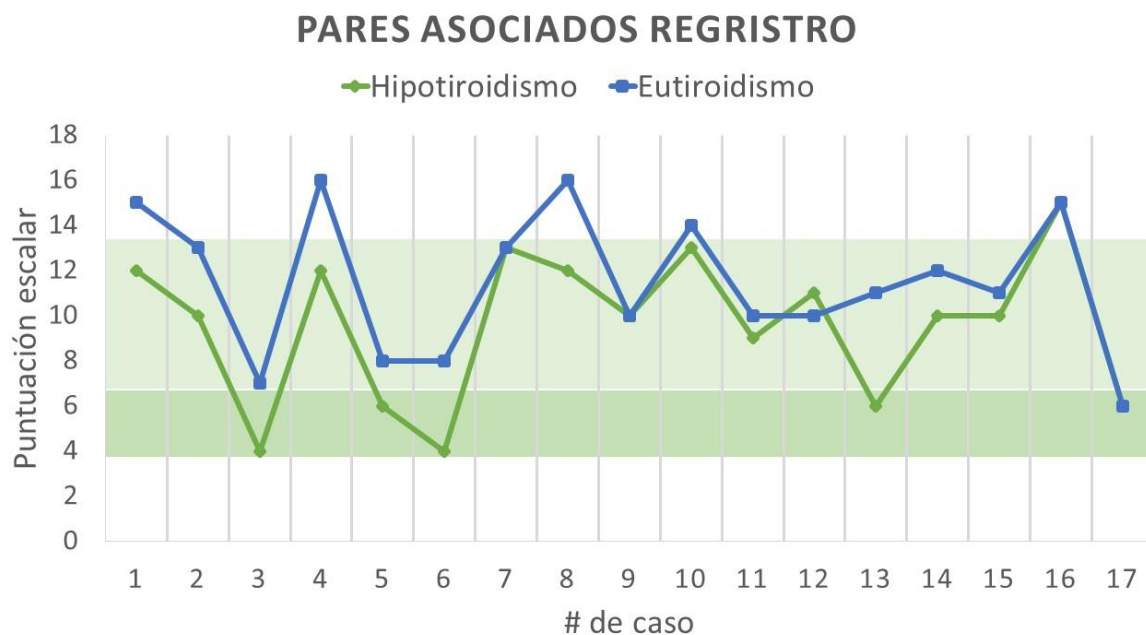


Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

En la Figura 28 se muestran las puntuaciones para la subprueba de pares asociados, durante la etapa de registro. En estado hipotiroideo se obtuvo un caso en rango normal alto, 11 en normal y 5 en alteraciones leves. Posteriormente, durante el estado eutiroidico se observa que 4 de los 5 casos que presentaron alteraciones, logran normalizar su desempeño, mientras que los casos 1, 4, 8 y 10, mejoran su desempeño el cual se encontraba en rango normal y posteriormente en normal alto.

Figura 28

Puntuaciones escalares en pares asociados registro durante estado hipotiroideo y eutiroides.



Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

La Figura 29 se muestran las distintas puntuaciones en memoria lógica, durante la etapa de registro. En estado hipotiroideo se encontraron 14 casos con desempeño normal, 2 con alteraciones leves a moderadas y un caso en alteraciones severas. En estado eutiroides se observa que dos de los 3 casos con alteraciones previas, llegan a normalizar su desempeño. Además, los casos 2 y 16, también muestran mejora en su desempeño, de rango normal a normal alto.

Figura 29

Puntuaciones escalares en memoria lógica registro durante estado hipotiroideo y eutiroidico

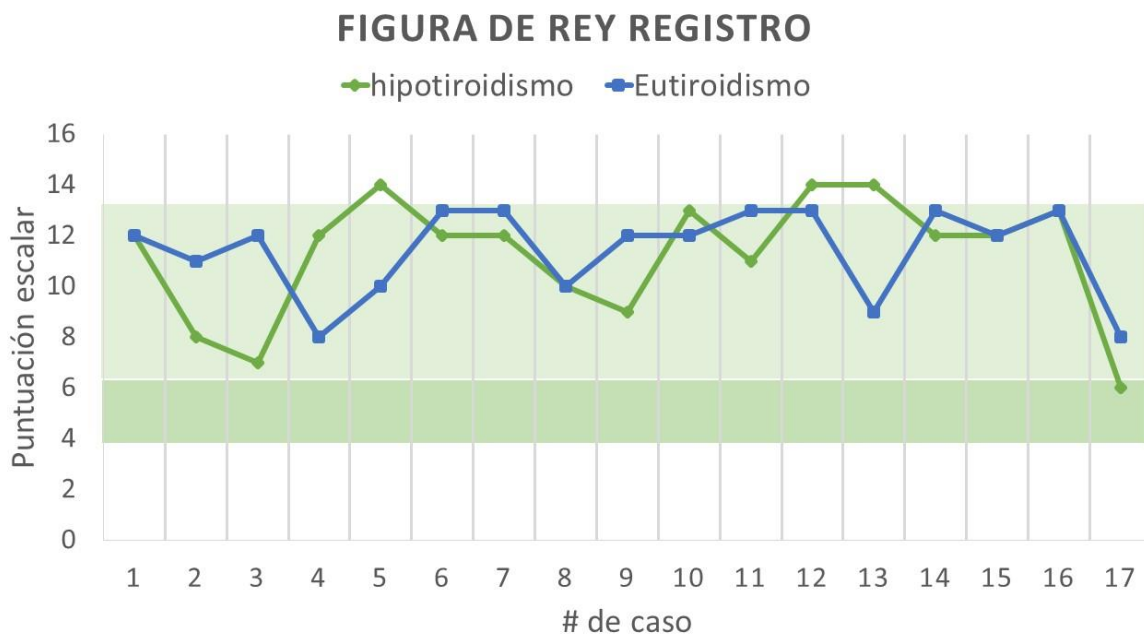


Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

Durante el registro de la subprueba de figura de Rey-Osterreith (Figura 30), se encontró que en estado hipotiroideo 3 casos alcanzan un desempeño normal alto, 13 normal y 1 con alteraciones leves a moderadas. Mientras que en el estado eutiroidico se identifica que este último logra normalizar su desempeño. Por otro lado, los casos 5, 12 y 13 presentan una baja en su desempeño, de rangos normales altos a normales.

Figura 30

Puntuaciones escalares en figura de rey en registro durante estado hipotiroideo y eutiroides

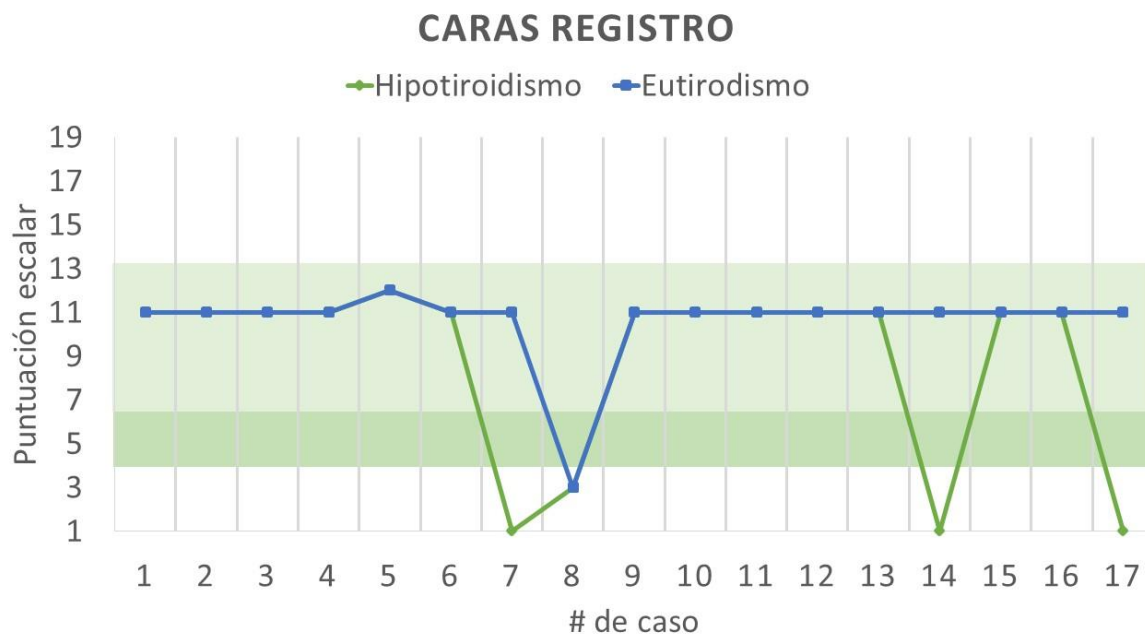


Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

En la subprueba de registro de caras, se identificó durante el estado hipotiroideo (ver Figura 31), 13 casos con desempeño normal y 4 con alteraciones severas. Posteriormente, durante un estado eutiroides, se identifica que 3 casos normalizan su desempeño.

Figura 31

Puntuaciones escalares en registro de caras durante estado hipotiroideo y eutiroides

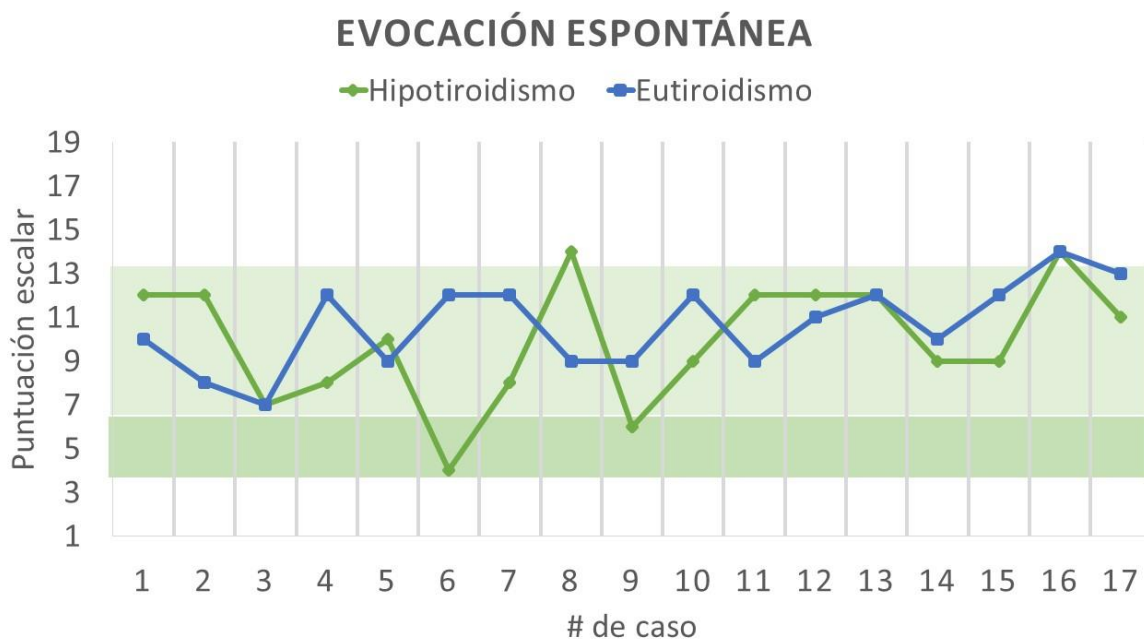


Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

En la Figura 32 se muestran las puntuaciones para la evocación espontánea de la lista de palabras. Durante el hipotiroidismo se encontraron 2 casos con desempeño normal alto, 13 normal y 2 con alteraciones leves a moderadas. En estado eutiroides se identifica que los casos con alteraciones durante la primera evaluación, logran normalizar su desempeño. Además, se identifica que el caso 8, presenta disminución en su desempeño, siendo de normal alto a normal.

Figura 32

Puntuaciones escalares en memoria verbal evocación espontánea estado hipotiroideo y eutiroides

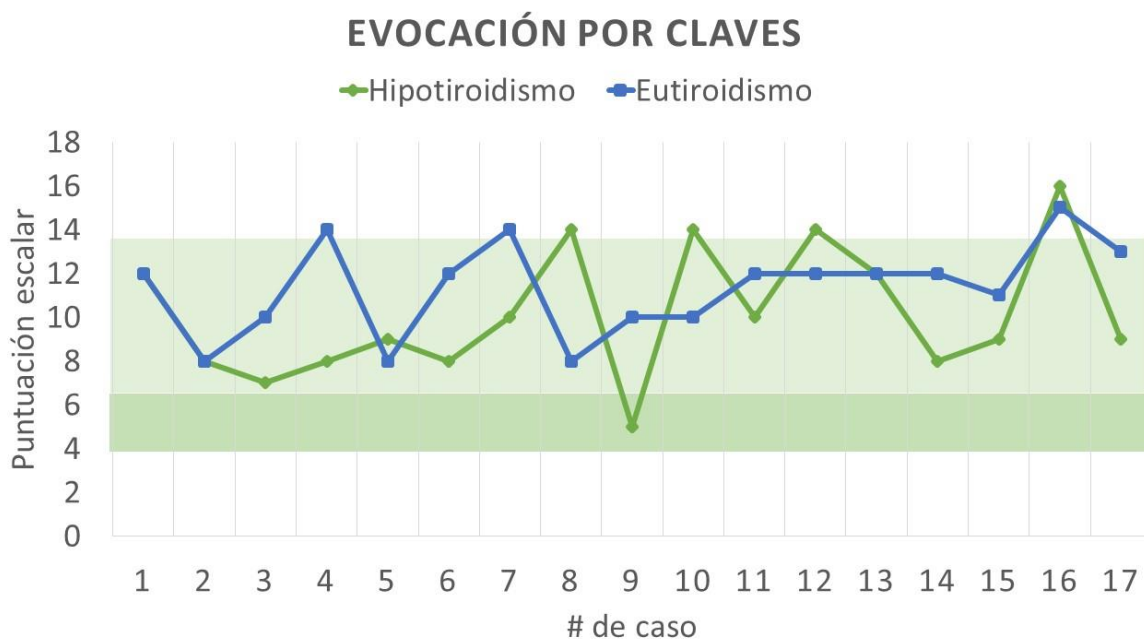


Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

Por otro lado, durante la evocación por claves (Figura 33), 4 casos se encontraron en rango normal alto, 12 en normal y uno en alteraciones leves a moderadas, durante el estado hipotiroideo. Mientras que en estado eutiroides dicho caso con alteraciones llegó a normalizar su desempeño. Igualmente, los casos 4 y 7 suben de rango normal a normal alto. Por último, se identifica que los casos 8, 10 y 12, presentan disminución, pasando de la clasificación normal alto a normal.

Figura 32

Puntuaciones escalares en memoria verbal evocación por claves estado hipotiroideo y eutiroides



Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

Durante la evocación de la lista de palabras a través del reconocimiento, se identifican, durante el estado hipotiroideo, 3 casos con clasificación normal alto, 13 normal y 1 en alteraciones leves a moderadas. Posteriormente, en estado eutiroides se identifica que el caso que presentó alteraciones en su desempeño logra normalizarlo. Por otro lado, se identifica disminución en el desempeño en el caso 10, el cual se modifica de rangos normales a alteraciones leves a moderadas.

Figura 33

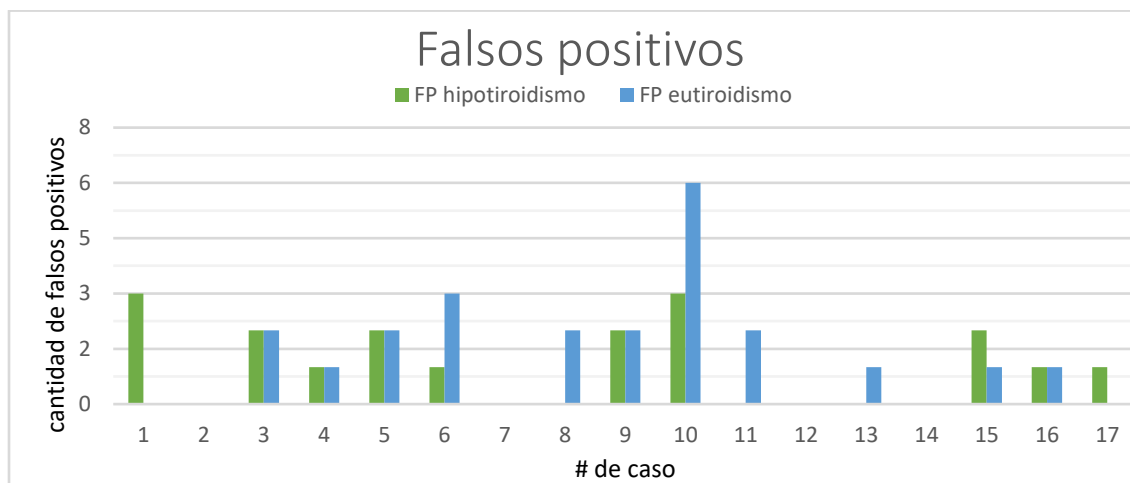
Puntuaciones escalares en memoria verbal evocación por reconocimiento estado hipotiroideo y eutiroides



Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

Figura 34

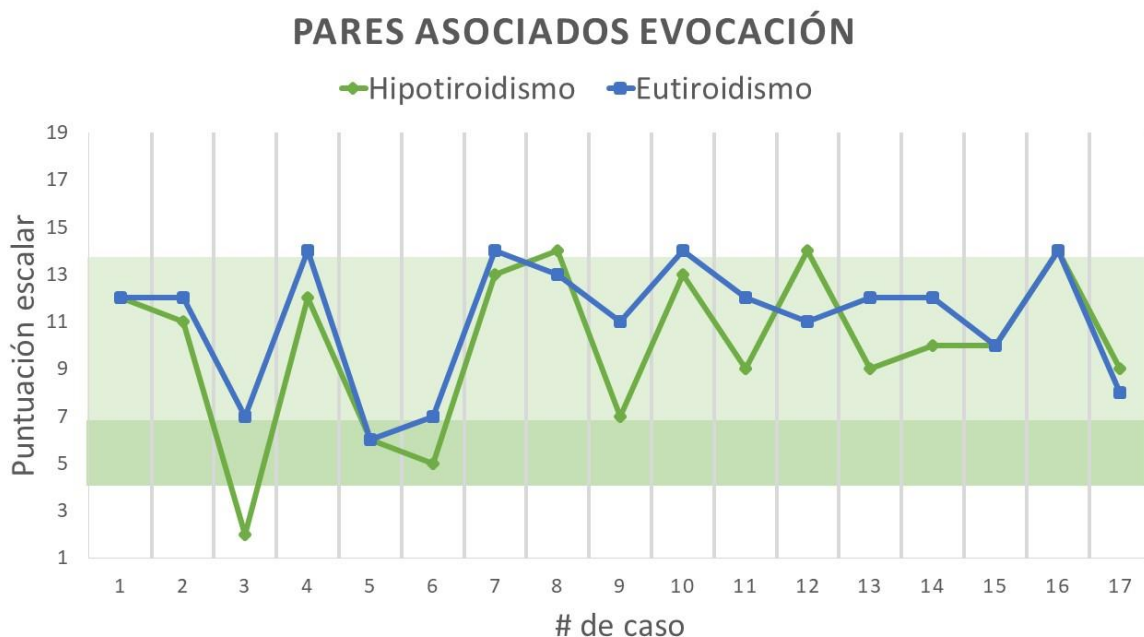
Falsos positivos durante evocación por reconocimiento durante el estado hipotiroideo y eutiroideo.



Por otro lado, en la Figura 35 se muestran los cambios obtenidos en la subprueba de pares asociados. Durante el estado de hipotiroidismo se encontraron 3 casos con un desempeño normal alto, 11 normal, 2 con alteraciones leves-moderadas (casos 5 y 6) y, 1 con alteraciones severas (caso 3). Por otro lado, en el estado eutiroideo se observa que los casos 3 y 6 logran normalizar su desempeño.

Figura 35

Puntuaciones escalares en pares asociados evocación en estado hipotiroideo y eutiroides

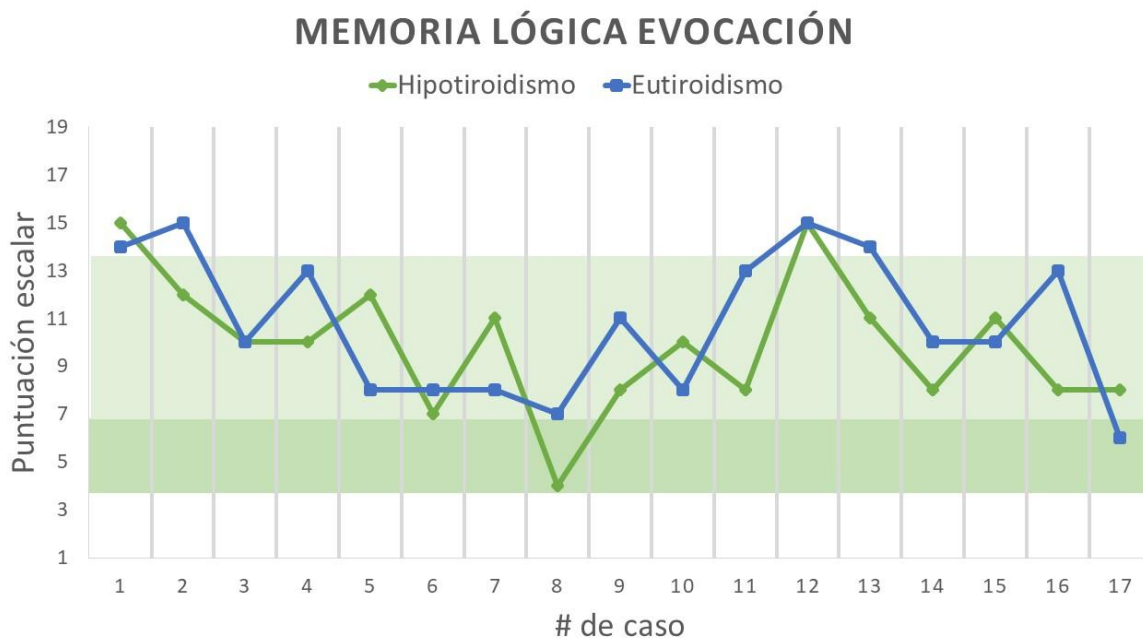


Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

En la subprueba de evocación de memoria lógica, se observa que durante el estado hipotiroideo 2 casos obtuvieron un desempeño normal alto, 14 normal y 1 presentó alteraciones leves a moderadas. Mientras que durante el estado eutiroides se identifica que el caso con previas alteraciones, logra normalizar su desempeño. De igual forma, los casos 2 y 13, mejoran su desempeño, de normal a normal alto. Por otro lado, se identifica que el caso 17 presentó disminución, siendo esta de rangos normales a alteraciones leves a moderadas.

Figura 36

Puntuaciones escalares en memoria lógica evocación en estado hipotiroideo y eutiroides

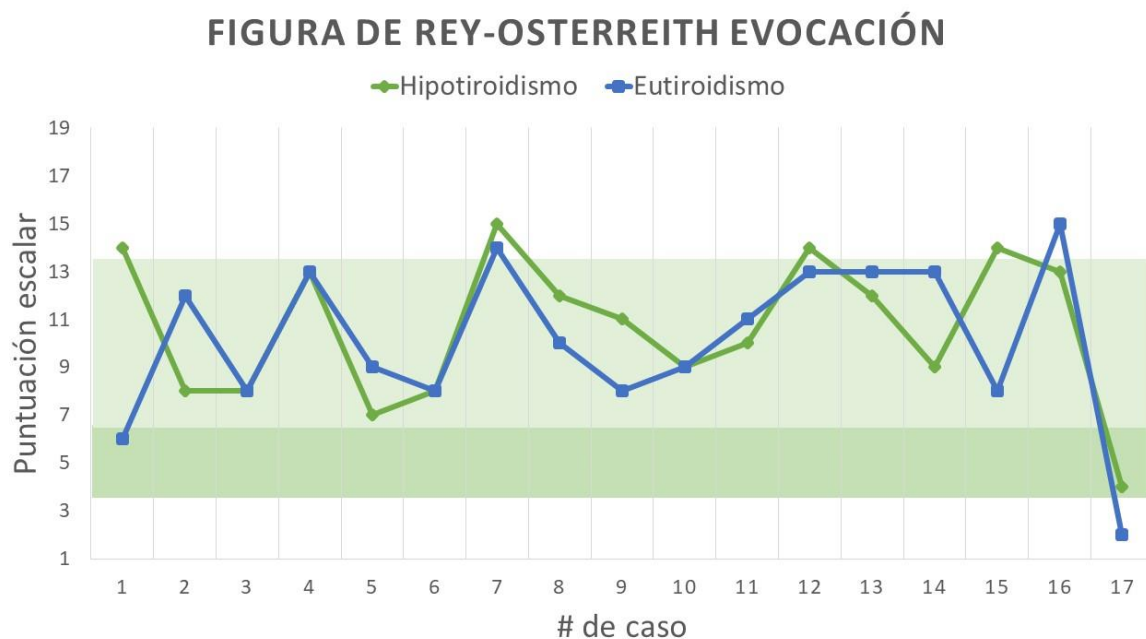


Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

Durante la evocación de la figura de Rey-Osterreith en estado hipotiroideo se encontraron 4 casos en normal alto, 12 normal y 1 en alteraciones leves a moderadas. Durante el estado eutiroides, se identifica que el caso con alteraciones leves a moderadas, presenta una disminución, cayendo en alteraciones severas. De igual forma, los casos 1, 12 y 15 presenta la disminución desde el rango normal alto a alteraciones leves a moderadas, para el primero y normales para los últimos. Por último, el caso 16 nos muestra mejoría de su desempeño, logrando subir del rango normal a normal alto.

Figura 37

Puntuaciones escalares en figura de Rey-Osterreith evocación en estado hipotiroideo y eutiroides



Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

En reconocimiento de caras se identifican 15 casos en rangos normales y 3 en alteraciones leves a moderadas, mismos que logran normalizar su desempeño durante el estado eutiroides. Por otro lado, se observa disminución en el desempeño del caso 13, de normal alto a alteraciones leves a moderadas.

Figura 38

Puntuaciones escalares en reconocimiento de caras estado hipotiroideo y eutiroides

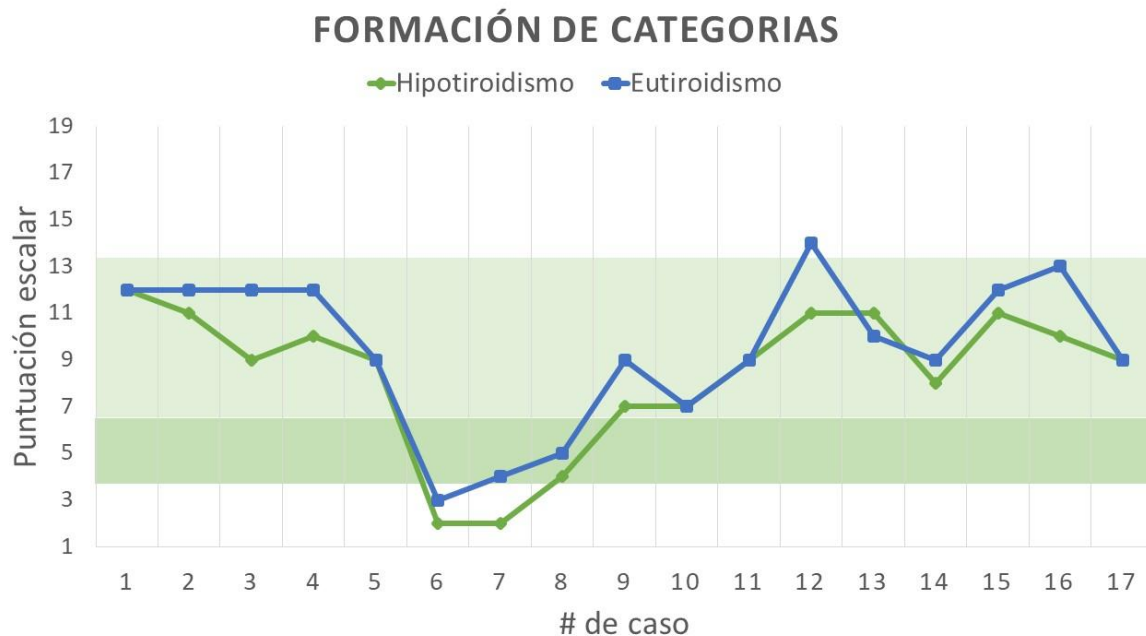


Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

Formación de categorías, en estado hipotiroideo se encontraron 14 casos con clasificación diagnóstica normal, 1 con alteraciones leves a moderadas y 2 con alteraciones severas. En estado eutiroides se identifica que los casos con previas alteraciones no lograron colocar su desempeño dentro de rangos normales. Por otro lado, se identifica que el caso 12 logra mejorar su desempeño.

Figura 39

Puntuaciones escalares en formación de categorías en estado hipotiroideo y eutiroides

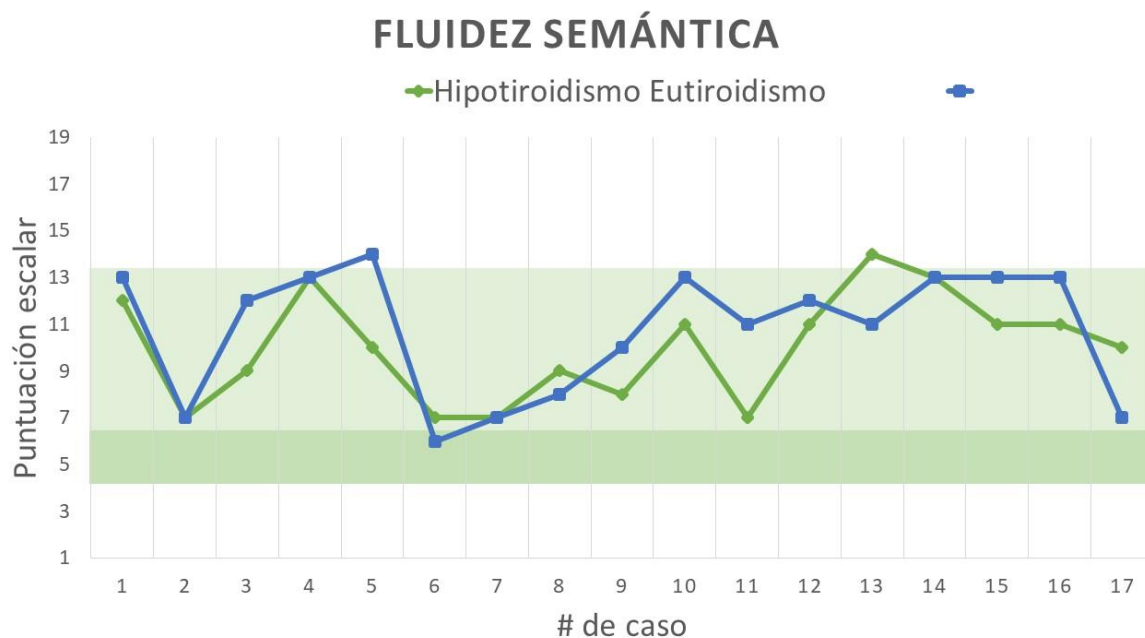


Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

En Fluidez verbal semántica se encontró durante el estado hipotiroideo un caso con desempeño normal alto y el resto normal. Por otro lado, durante el estado eutiroides se identifica la disminución en los casos 6 y 13, así como la mejora en el caso 5.

Figura 40

Puntuaciones escalares en fluidez verbal semántica en estado hipotiroideo y eutiroidico

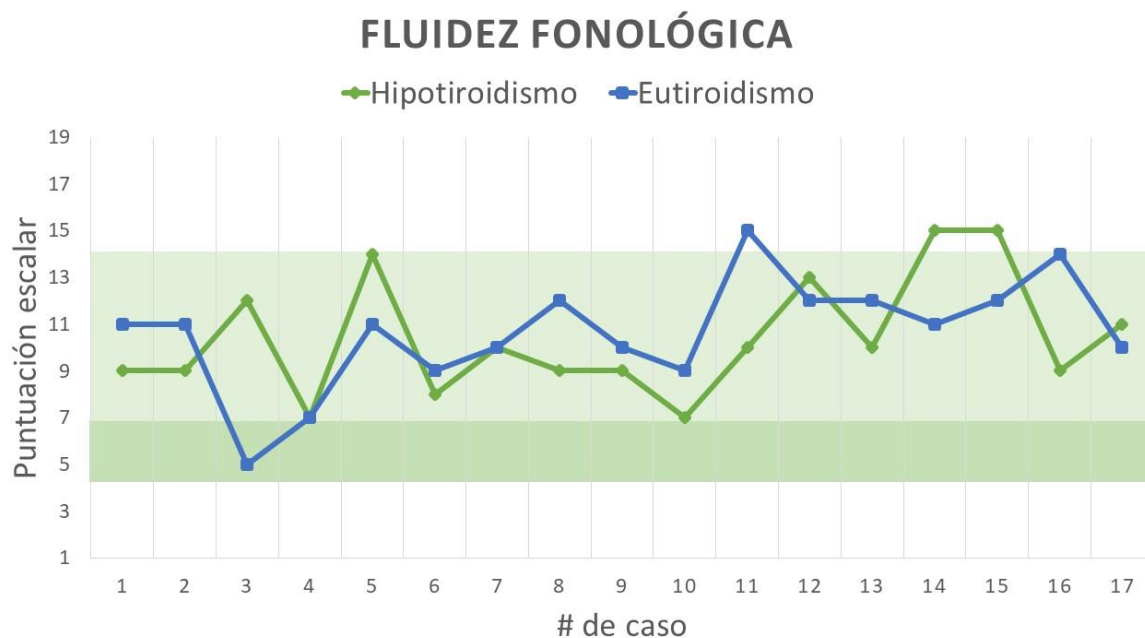


Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

En fluidez verbal fonológica, mostrada en la Figura 41, se encontraron 3 casos en clasificación normal alta y 14 en rangos normales durante el hipotiroidismo. Por otro lado, en eutiroidismo se identifica que los casos 3, 5, 14 y 15 disminuyen su desempeño, mientras que los casos 11 y 16 mejoran.

Figura 41

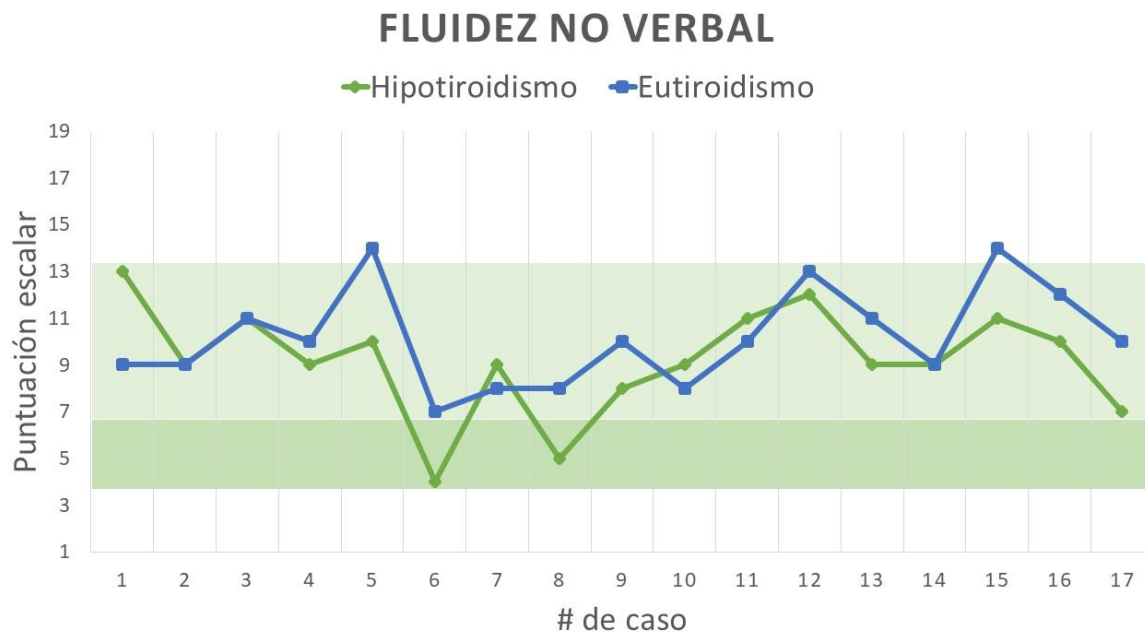
Puntuaciones escalares en fluidez verbal fonológica en estado hipotiroideo y eutiroides



Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1. En fluidez no verbal se identificaron durante la evaluación en estado hipotiroideo 15 casos con desempeño normal y 2 con alteraciones leves a moderadas. Posteriormente, se observa que los casos con alteraciones normalizan su desempeño. De igual forma, los caso 5 y 15 muestran mejorías.

Figura 42

Puntuaciones escalares en fluidez no verbal en estado hipotiroideo y eutiroides

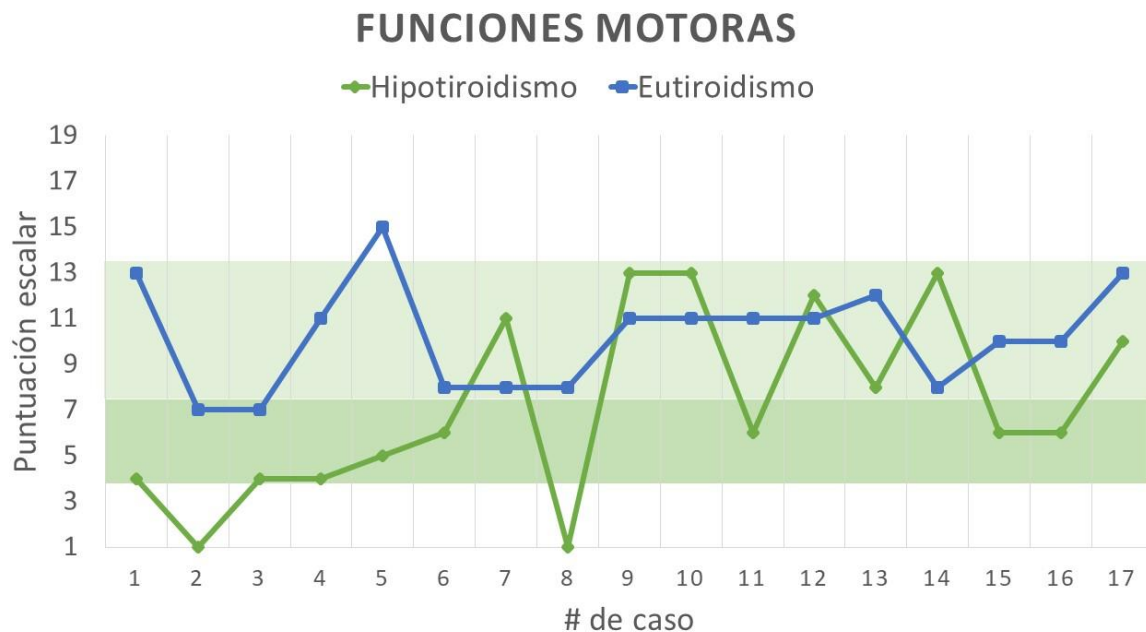


Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

En la subprueba de funciones motoras se identifica durante el estado hipotiroideo 7 casos en rangos normales, 8 en alteraciones leves a moderadas y 2 en alteraciones severas. Posteriormente, se identifica que los casos dentro de alteraciones logran normalizar su desempeño, inclusive logrando rangos normales altos en el caso 5.

Figura 43

Puntuaciones escalares en funciones motoras en estado hipotiroideo y eutiroides



Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

Por último, la subprueba de stroop proporciona dos puntuaciones, una dirigida al tiempo que toman en realizar la tarea y otra para las respuestas correctas. En la puntuación de stroop tiempo se encontraron 2 casos en clasificación normal alto, 13 normal, uno en alteraciones leves a moderadas y un más en alteraciones severas. Posteriormente, durante la segunda evaluación en estado eutiroides, el caso dentro de alteraciones leves a moderadas logra normalizarse, mientras que el caso de alteraciones severas, si bien logra mejorar su desempeño, este continua dentro de alteraciones.

Por otro lado, para la puntuación de stroop aciertos, se identifica que durante la etapa hipotiroidea 11 casos obtuvieron un desempeño normal, mientras que 4 casos se encontraron en alteraciones leves a moderadas y 2 en alteraciones severas. Durante la evaluación en estado eutiroides se observa que 5 casos logran normalizar su desempeño, mientras que un caso permanece en alteraciones leves a moderadas.

Figura 44

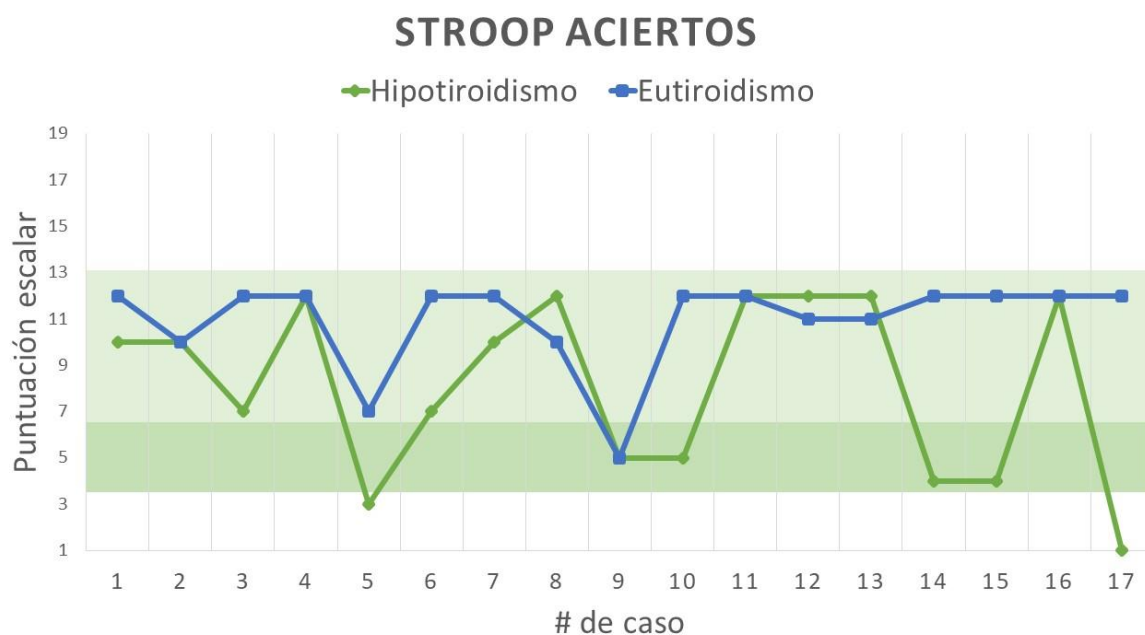
Puntuaciones escalares en stroop tiempo en estado hipotiroideo y eutiroides



Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

Figura 45

Puntuaciones escalares en stroop aciertos en estado hipotiroideo y eutiroides



Nota: Clasificación diagnóstica de la puntuación escalar: normal-alto: ≥ 14 ; normal: 13-7, se presenta con franja verde claro; alteraciones leves a moderadas: 6-4, se presenta con franja verde sólida; alteración severa: 3-1.

De igual forma, se implementaron pruebas de Wilcoxon para cada una de las subpruebas del Neuropsi Atención y Memoria, con el objetivo de identificar si las diferencias observadas entre el estado hipotiroideo e eutiroides son significativas estadísticamente. Los resultados se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13.

Prueba Wilcoxon para puntuaciones normalizadas por subpruebas del Neuropsi Atención y Memoria.

Subprueba	Mediana		Media (DE)				P
	H	E	H		E		
Tiempo	10	10	8.2	(4.1)	10.3	(.49)	.074
Espacio	10	10	10	(.0)	10	(.24)	-
Persona	10	10	11	(0.33)	10	(.33)	-
Dígitos en progresión	8	9	8.7	(3.8)	9.1	(2.4)	.355
Cubos en progresión	10	10	9.1	(2.2)	9.2	(2.3)	.964
Detección visual	10	12	9.2	(2.5)	10.7	(2.7)	.118
Detección de dígitos	12	12	11	(2.3)	11.4	(1.1)	.655
Series sucesivas	12	12	10.4	(2.6)	10.6	(2.6)	.791
Dígitos en regresión	10	10	9.2	(2.5)	10.1	(2.4)	.064
Cubos en regresión	10	11	9.7	(3.4)	10.5	(2.0)	.361
Curva de Memoria volumen promedio	10	12	11	(3.0)	10.7	(2.4)	.620
Pares asociados volumen promedio	10	11	9.5	(3.2)	11.4	(3.1)	.003*
Memoria lógica promedio historias	10	11	9.4	(3.1)	10.5	(2.8)	.101
Figura de Rey Copia	12	12	11.2	(2.4)	11.4	(1.7)	.673
Caras codificación	11	11	8.8	(4.2)	10.5	(1.9)	.083
Memoria verbal espontánea	10	11	9.4	(2.7)	10.6	(1.9)	.430
Memoria verbal claves	9	12	10.1	(3.0)	11.3	(2.1)	.146
Memoria verbal reconocimiento	10	12	10.4	(2.8)	10.5	(3.0)	.900
Pares asociados evocación	10	12	10	(3.4)	11	(2.6)	.038*
Memoria lógica evocación	10	10	9.8	(2.8)	10.7	(2.9)	.178
Figura de Rey evocación	11	10	10.6	(3.4)	10.1	(3.3)	.648

Subprueba	Mediana		Media (DE)				<i>P</i>
	H	E	H		E		
Reconocimiento de caras	12	12	10.8	(2.8)	11.1	(1.6)	.493
Formación de categorías	9	9	8.3	(3.0)	9.4	(3.2)	.005*
Fluidez verbal semántica	10	12	10	(2.2)	10.7	(2.7)	.149
Fluidez verbal fonológica	10	11	10.4	(2.5)	10.6	(2.3)	.648
Fluidez no verbal	9	10	9.1	(2.2)	10.1	(2.0)	.057
Funciones motoras	6	11	7.2	(4.0)	10.2	(2.3)	.014*
Stroop tiempo interferencia	11	12	10.2	(3.2)	11.4	(2.4)	.015*
Stroop aciertos interferencia	10	12	8.1	(3.8)	10.9	(2.0)	.012*

Notas: H: hipotiroidismo; E: eutiroidismo; DE: Desviación Estándar; * $p < 0.05$

De acuerdo con la Tabla 12, las subpruebas de pares asociados (codificación y evocación), el apartado de funciones motoras, los aciertos y el tiempo en la subprueba de stroop, tuvieron cambios estadísticamente significativos entre el estado hipotiroideo y eutiroides.

Discusión

El objetivo del presente trabajo fue identificar si se presentan diferencias neuropsicológicas entre los estados hipotiroideo y eutiroides en pacientes con CTD sometidos a tratamiento con yodo radiactivo. Para esto, se llevaron a cabo dos evaluaciones a 17 pacientes con tiroidectomía debido al CTD. La primera evaluación se realizó durante el estado hipotiroideo inducido, previo a la aplicación de yodo radiactivo y la segunda se llevó a cabo 6 meses después, una vez que los estados hormonales se encontraban en niveles normales, es decir, en eutiroidismo. Se implementó la batería neuropsicológica Neuropsi Atención y

Memoria (NAyM), la cual incluye la evaluación de los procesos de orientación, atención, memoria y funcionamiento ejecutivo, proporcionando puntuaciones normalizadas según edad y escolaridad en población mexicana. El NAyM proporciona tres puntuaciones generales normalizadas (Total atención y memoria, Total atención y funciones ejecutivas y Total memoria) y 27 puntuaciones normalizadas relacionadas con las subpruebas, con lo cual permite identificar particularidades en el perfil de desempeño de las pacientes evaluadas. Cada puntuación proporciona información sobre el nivel de desempeño de las participantes, clasificándolo como normal alto, normal, alteraciones leves a moderadas y alteraciones severas, según la calificación alcanzada.

Se decidió realizar dos tipos de comparaciones, una desde un punto de vista descriptivo y otro estadístico. A través de la descripción de los cambios se evidenció la necesidad de diferenciar entre un incremento en las puntuaciones, por ende, del proceso evaluado y la normalización del desempeño. Esto último implica que las pacientes hayan logrado puntuaciones dentro de rangos esperados según su edad y escolaridad en el estado eutiroideo, lo cual es de relevancia clínica ya que un discreto aumento en la puntuación no necesariamente reflejaría una mejora clínica de importancia para cada una de las pacientes.

Se inició realizando la comparación de las puntuaciones Totales, con el objetivo de identificar las diferencias gruesas entre el desempeño de las participantes durante los distintos estados hormonales. Los resultados obtenidos muestran que el desempeño global (Total atención y memoria) de las pacientes presenta diferencias estadísticamente significativas ante los distintos estados hormonales, identificándose mejoras generales durante el eutiroidismo, permitiendo la normalización del desempeño en el 75% de los casos que se encontraron dentro de rangos con alteraciones en la primera evaluación. Esto

confirma la primera hipótesis de la presente investigación, en la que se planteó que las pacientes presentarían mejoras generales en su rendimiento cognitivo.

Si bien no se han llevado a cabo muchos estudios donde se implementen baterías que permitan obtener puntuaciones globales, sí se han aplicado pruebas de tamizaje como el MMSE, que proporciona una vista general del estado cognitivo. En el estudio realizado por Goyal et al. (2018), en el cual se evaluó a pacientes recién diagnosticados con hipotiroidismo, antes y después de 3 meses de tratamiento con el MMSE; encontraron una mejora significativa en el estado cognitivo global de los pacientes durante la segunda evaluación.

Por otro lado, se identifica que el desempeño en procesos de atención y funcionamiento ejecutivo (Total atención y funciones ejecutivas), también presenta cambios estadísticamente significativos entre ambos estados hormonales. Nuevamente debido a una tendencia a mejorar el desempeño en las participantes. Sin embargo, a diferencia del puntaje global, se identifica que de los casos que presentaron alteraciones durante la evaluación en estado hipotiroideo, el 50% permanecen dentro de alteraciones durante el estado eutiroideo. Esto indica que hay menor probabilidad de que aquellos casos que presentan alteraciones ejecutivas y atencionales durante el hipotiroidismo, logren normalizar su desempeño en atención y funciones ejecutivas.

De acuerdo con la literatura, los estudios longitudinales sobre la influencia de las HT en atención y funciones ejecutivas, son limitados y principalmente enfocándose en el estudio de la memoria de trabajo (MT), mientras que en el presente se implementó una evaluación más amplia, tanto para atención como para funciones ejecutivas. A pesar de dichas diferencias, se ha encontrado que los estudios realizados por He et al. (2011), Scharami et al. (2011) y Zhu et al. (2006) han coincidido en identificar mejorías en la

capacidad para manipular información mentalmente, posterior al inicio del tratamiento sustitutivo.

Por último, en los puntajes globales, se encuentra que el desempeño mnésico (Total memoria) no presenta cambios estadísticamente significativos entre los dos estados hormonales. Estos resultados difieren de aquellos reportados por el estudio realizado por He et al. (2011), quienes encontraron mejoras en el coeficiente de memoria, obtenido a través de la escala de memoria de Wechsler (EMW), en pacientes con hipotiroidismo después de seis meses de tratamiento. De igual forma, Aghili, et al. (2012), mencionan un aumento significativo en el desempeño mnésico global, después de 3 meses de tratamiento en pacientes con hipotiroidismo subclínico. Además, en la presente investigación se identifican un menor número de casos con afectaciones mnésicas durante el hipotiroidismo (3 casos dentro de alteraciones leves-moderadas), puesto que distintos estudios han asegurado que la memoria se encuentra selectivamente afectada por la baja en los niveles de hormonas tiroideas (Burmeister et al. 2001; Samuels, 2014; Miller, et al. 2007). Una posible explicación es que el puntaje Total memoria que arroja el Neuropsi implica la sumatoria de distintas tareas y por tanto de tipos de memoria como la verbal, lógica, de rostros, visual y asociativa, mientras que los estudios que aseguran alteraciones en memoria se han basado en la valoración única de memoria verbal.

De forma específica, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el desempeño de las participantes entre el estado hipotiroideo y eutiroideo en procesos de psicomotricidad, control inhibitorio, aprendizaje asociativo y abstracción. Se identifica que, en comparación con la frecuencia de casos con alteraciones en todos los procesos evaluados, los anteriores presentan mayor vulnerabilidad ante el hipotiroidismo, siendo la

psicomotricidad la principal, con hasta un 58% de casos con alteraciones durante la primera evaluación. Sin embargo, se evidencia que la mayoría de dichos casos logran normalizar su desempeño una vez reiniciada la terapia sustitutiva. Indicando nuevamente que dichas fallas no son permanentes sino reversibles, coincidiendo con estudios como el realizado por Bunevicius et al., (2000) y Schraml (2011).

Sin embargo, los resultados de la presente parecen diferir de los encontrados por Wekking et al. (2005), quienes no reportan diferencias significativas en psicomotricidad en distintos estados tiroideos. No obstante, su estudio se enfocó en evaluar la velocidad psicomotora a través de la subprueba de dígitos y símbolos, mientras que la puntuación de funciones motoras arrojada por el instrumento utilizado en esta investigación se compone de distintas subpruebas que permiten la evaluación de procesos como la melodía cinética, que se define como la capacidad para realizar secuencias de movimientos de forma fluida; componentes cinestésicos, que guían la posición correcta de las extremidades en el espacio y el control inhibitorio motor, el cual es necesario para detener una respuesta motora automatizada. Dichos componentes en la realización de actos motores se han atribuido a zonas precentrales y postcentrales. Específicamente, cuando se realiza un movimiento ante un requerimiento externo, la corteza premotora es la encargada de preparar el programa motor que será enviado a la corteza motora primaria, donde se dan las señales para ejecutar los movimientos. En paralelo, la corteza premotora envía una “copia” de dicho programa a la corteza somatosensorial que proporciona el componente cinestésico (Haggard, 2009).

Los resultados previamente mencionados sugieren alteraciones en el funcionamiento y coordinación de los circuitos involucrados en la ejecución de movimientos ante la alteración de los niveles hormonales tiroideos. Con lo cual, se está

aportando información específica sobre a qué nivel se comienzan a identificar alteraciones en los procesos de psicomotricidad ante la alteración de hormonas tiroideas.

En cuanto al control inhibitorio, se encontraron dos estudios con resultados similares a la presente investigación. En el realizado por Constant et al. (2005), encontraron diferencias en el efecto de interferencia en tareas tipo Stroop entre un estado eutiroideo e hipotiroideo, concluyendo que durante el estado hipotiroideo se altera el control inhibitorio. Además, es importante mencionar que Constant et al. (2005) realizó su estudio en pacientes con CTD, lo cual puede estar explicando la similitud en los resultados. De igual forma, la investigación realizada por Goyal et al. (2020), quienes evaluaron a pacientes con hipotiroidismo recién diagnosticado, antes y 3 meses después de tratamiento, observaron mejoras significativas en los tiempos de respuesta y en la cantidad de aciertos.

Por otro lado, se encuentra una discrepancia con los resultados reportados por Burmeister et al. (2001) y Correia et al. (2009) quienes no encontraron diferencias significativas en los procesos de control inhibitorio, entre distintos estados hormonales. Es importante mencionar que en el estudio de Burmeister et al. (2001) se evaluó primero el estado eutiroideo y posteriormente el estado hipotiroideo, con lo cual los autores mencionan un posible enmascaramiento del declive debido a efectos de aprendizaje, mientras que aquellos estudios donde se ha evaluado primero el estado hipotiroideo y después el eutiroideo, reportan pobre efecto de aprendizaje, el cual puede ser atribuido a los niveles bajos de hormonas tiroideas (Aghili et al. 2012; Miller et al. 2006; Goyal et al. 2020). Por otro lado, el estudio realizado por Correia et al. (2009), en el cual evaluaron pacientes durante un estado hipotiroideo y a los 3 y 6 meses después de iniciar tratamiento, tampoco identificaron diferencias entre los distintos estados hormonales o alguna

correlación entre los niveles de TSH y el control inhibitorio. Las diferencias entre estos resultados y los presentes, pueden deberse al tipo de población que participó ya que en el estudio de Correia se evaluaron a pacientes con hipotiroidismo recién diagnosticado, con lo cual el tiempo y la intensidad podrían tener una influencia en las afectaciones encontradas.

Por otro lado, en procesos de memoria asociativa, los resultados obtenidos en la presente investigación son similares a los presentados por Aghili et al. (2012), quienes reportan diferencias significativas en el desempeño de memoria asociativa de pacientes con hipotiroidismo subclínico, tres meses después de iniciar tratamiento con levotiroxina.

Algo interesante a resaltar, es que la prueba implementada para la evaluación de memoria asociativa (pares de palabras asociados) se ha considerado como una aproximación que logra generar efectos de hipermnésia (Solís, 2008), esto debido a la forma en la que los estímulos suelen ser presentados, es decir, con asociación semántica, fonológica o sin asociación alguna, lo cual va de la mano con los niveles de procesamiento mencionados por Craik (Craik y Lockhart, 2008), quien propuso que la asociación semántica llevaría a una mejor codificación y evocación de la información. De acuerdo con esto, es esperable que ante un paradigma de pares asociados los participantes obtengan las mayores puntuaciones. Sin embargo, se encuentra que las pacientes con hipotiroidismo no logran obtener el beneficio de la relación semántica o fonológica de los estímulos durante procesos mnésicos. Mientras que, ante el estado eutiroideo, sí muestran el efecto de hipermnésia esperado.

Por último, en el análisis estadístico, la subprueba de formación de categorías presenta cambios estadísticamente significativos; sin embargo, a diferencia de otros procesos evaluados, en este no se identifica la normalización de las puntuaciones en

aquellas pacientes que presentaron alteraciones durante el hipotiroidismo, sino un aumento en las puntuaciones, sin llegar a un cambio de clasificación diagnóstica. Este tipo de tareas se han relacionado principalmente con la capacidad de abstracción, misma que tiene una gran influencia en su desarrollo por temas como la experiencia y la escolaridad (Flores-Lázaro, et al., 2014).

Lo anterior podría indicar que el bajo desempeño observado en las pacientes, tanto durante la primera evaluación como en la segunda, puede estar relacionándose con la estimulación ambiental más que en la influencia de las HT sobre la cognición y que por tanto la restauración de los niveles de estas últimas no beneficiaría significativamente la capacidad de abstracción; sin embargo, al analizar los casos, se observa que las pacientes que puntúan dentro de alteraciones pertenecen a un grupo con escolaridad alta, por lo tanto no sería posible atribuir una baja escolaridad o estimulación ambiental a los resultados encontrados.

De acuerdo con los estudios disponibles hasta el momento, no se han reportado previamente resultados similares ya que no se habían implementado pruebas que evalúen abstracción dentro de las baterías seleccionadas para el estudio de la cognición en el hipotiroidismo. Esto puede ser en parte a lo explicado previamente, ya que los procesos de abstracción se llegan a clasificar dentro de la llamada inteligencia cristalizada o funciones ejecutivas frías (Filippetti et al., 2015), las cuales se consideran menos propensas a la afectación, como el deterioro cognitivo asociado a la edad. Dichas discrepancias deberán ser evaluadas con mayor detenimiento en futuras evaluaciones de forma que nos permita identificar qué otras variables, que quizá no fueron controlados en la presente, están jugando un rol dentro de la capacidad de abstracción durante el hipotiroidismo.

Por otro lado, además del análisis estadístico llevado a cabo, se considera la frecuencia en las clasificaciones diagnósticas entre los distintos estados hormonales con la intención de observar diferencias particulares en el desempeño de las pacientes. De acuerdo con esto, se identifica que a pesar de no encontrarse diferencias estadísticamente significativas en el resto de los procesos, sí se observa la tendencia a la normalización del desempeño en aquellos casos que presentaron alteraciones durante el hipotiroidismo, por ejemplo, en el volumen mnésico atencional auditivo-verbal, durante el hipotiroidismo se presentaron 5 casos con algún grado de alteración, mientras que en el estado eutiroides 4 de ellos logran colocarse dentro de rangos normales. Este patrón se observa de forma similar en cada una de las tareas aplicadas en el presente trabajo.

Estos datos sugieren que los procesos que pueden llegar a presentar alteraciones debido a la disminución en los niveles de hormonas tiroideas, logran reestablecer su funcionamiento una vez que las hormonas se encuentran dentro de los rangos deseados, aunque estos cambios no siempre alcanzan a hacerse evidentes a través de análisis estadísticos. Los resultados obtenidos en el estudio llevado a cabo por Kramer et al. (2009), apoyan dicha observación, donde evaluó a pacientes de la tercera edad con una media de 20 años bajo tratamiento por hipotiroidismo primario (tanto autoinmune como por cirugía de tiroides), sin encontrar diferencias en el estado cognitivo global de los pacientes en comparación con un grupo control.

Otro punto importante, se refiere a la ausencia de casos con alteraciones en procesos de acceso lexical tanto semántico como fonológico, siendo las únicas subpruebas exentas de afectaciones durante el hipotiroidismo. En los estudios realizados por Miller et al., (2006 y 2007) y Szelejf et al., (2018) tampoco encontraron afectaciones en fluidez semántica ante

el hipotiroidismo, lo cual permite hipotetizar que el funcionamiento de conexiones fronto-temporales que permiten la búsqueda activa y acceso a las distintas categorías, no presentan afectaciones por la disminución de las hormonas tiroideas o que esta es mínima, sin llegar a la significancia estadística.

Dentro del análisis descriptivo, el siguiente punto se relaciona con los casos excepcionales en donde se llega a identificar la disminución del desempeño en el estado eutiroides en comparación con el hipotiroides, si bien, estos llegan a ser una minoría, adquieren relevancia dentro del estudio de la influencia de las hormonas tiroideas en el estado cognitivo puesto que, en el análisis global, estos casos llegan a nublar las mejoras y por otro lado, dan pie a la importancia de la evaluación pre hipotiroidismo, con el objetivo de identificar alteraciones premórbidas, así como en la relevancia que adquieren las diferencias individuales y probables variables externas no controladas en el presente. Sin embargo, el planteamiento de una evaluación previa al estado hipotiroides debe contemplarse desde el uso de pruebas dobles, puesto que estudios que han realizado dicho orden (eutiroidismo-hipotiroidismo) argumentan que los efectos de aprendizaje pueden estar enmascarando el declive (Burmeister et al. 2001).

El único estudio en el que se han reportado explícitamente distintos patrones de cambio entre los estados hormonales, ha sido el de Smith et al. (2015), en el cual evaluaron a pacientes con CTD en 3 distintas ocasiones. La primera durante el estado eutiroides, posterior a la cirugía tiroidea pero previa a la inducción del estado hipotiroides para el tratamiento con yodo radiactivo, una segunda durante el estado hipotiroides inducido y la tercera 3 meses después, nuevamente en estado eutiroides. Los autores clasificaron los cambios como: (a) aumentativos sin importar el estado hormonal, (b) disminución durante

el hipotiroidismo y posterior recuperación y (c) aumento durante el hipotiroidismo y después disminución. La explicación al primer patrón observado es la de un efecto de aprendizaje, similar al reportado por Burmeister et al. (2001); sin embargo, los autores no llegan a proporcionar alguna explicación para el tercer patrón identificado, el cual encontraron en la prueba TMT A y B, asociada con cambio atencional y flexibilidad mental, por lo que se requiere mayor indagación en dicho patrón de cambio entre estados hormonales para comprender qué efectos tienen sobre el desempeño cognitivo.

Por último, retomamos los resultados sobre los cambios significativos en los síntomas de ansiedad y depresión que presentaron las pacientes antes y después del tratamiento de restitución hormonal y el desempeño neuropsicológico global de las pacientes.

De acuerdo con los datos descriptivos, no se identificaron relaciones entre el estado cognoscitivo general de las pacientes y el nivel de depresión reportado a través de los cuestionarios durante el estado hipotiroideo, encontrando casos en niveles de depresión severa con puntuaciones normalizadas dentro de un rango normal, mientras que, casos con niveles mínimos o leves de depresión, obtuvieron puntuaciones normalizadas correspondientes a alteraciones en los puntajes globales. Un patrón similar se observa durante el estado eutiroideo, permitiendo concluir que los síntomas depresivos y el desempeño neuropsicológico, dentro del contexto de la alteración hormonal tiroidea, no se encuentran directamente relacionados. Estos resultados son concordantes con lo reportado en los estudios de Burmeister et al. (2001), Constant, et al. (2005), Correia et al. (2009) y Schraml et al. (2011), quienes no encontraron correlación alguna entre cognición y síntomas de ansiedad y depresión a pesar de identificar mejoras tanto en cognición como en

síntomas psicoemocionales en pacientes con hipotiroidismo, después del tratamiento hormonal. Lo anterior nos permite atribuir los cambios cognitivos observados directamente a las variaciones en los niveles de hormonas tiroideas y no como una consecuencia secundaria al ánimo, como se ha identificado en pacientes con depresión.

Conclusiones

La comparación del desempeño neuropsicológico de las pacientes entre el estado hipotiroideo y eutiroideo permitió identificar que hay cambios en el desempeño cognitivo global asociadas a los niveles de HT, con lo cual se puede sugerir que hay una tendencia importante a la normalización del funcionamiento cognitivo una vez que se han restaurado los niveles de las HT.

Si bien no hay un perfil de afectación neuropsicológica definida aún en el hipotiroidismo, es posible identificar procesos con mayor o menor sensibilidad. Uno de ellos es la psicomotricidad, siendo el proceso con mayor frecuencia en alteraciones durante el hipotiroidismo, así como el único en donde el cien por ciento de las pacientes lograron normalizar su desempeño, evidenciando su fuerte relación con los niveles de HT. En cambio, los procesos de acceso lexical fueron las únicas tareas donde no se encontró ningún caso dentro de alteraciones durante el estado hipotiroideo y con menores cambios durante la segunda evaluación, sugiriendo que las HT no tienen influencia significativa en la comunicación fronto-temporal. Sin embargo, también se evidencia la necesidad de continuar y profundizar en el estudio de la relación entre HT, función cerebral y cognición que permitan identificar qué variables o procesos se involucran con las HT que desencadenan un perfil neuropsicológico tan heterogéneo dentro del hipotiroidismo.

Limitaciones y Sugerencias

La presente investigación se encuentra limitada desde distintos puntos, en los cuales podemos encontrar un número reducido de participantes, limitando el análisis estadístico, por lo que la generalización de resultados se deberá hacer con cautela. Por lo tanto, sería recomendable que en futuras investigaciones se contemple incrementar el número de participantes y los análisis estadísticos implementados.

De igual importancia, es la consideración del control de variables como el ciclo de hormonas sexuales, ya que 11 de las pacientes evaluadas se encontraban en un rango de edad por debajo de los 55 años y en la presente no se llevó a cabo la documentación y control sobre el perfil y ciclo hormonal de las pacientes. Otra limitación por considerar es la ausencia de grupo control, el cual apoyaría a la identificación de efectos de aprendizaje en las pruebas utilizadas y la influencia de otras variables.

Referencias

1. Aghili, R., Khamseh, M. E., Malek, M., Hadian, A., Baradan, H. R., Najafi, L. y Emai, Z. (2012). Changes of subtests of Wechsler Memory Scale and cognitive function in subjects with subclinical hypothyroidism following treatment with levothyroxine. *Arch Med Sci*, 8(6). 1096-1101.
2. Alvarez, J. y Emory, E. (2006). Executive Function and the Frontal Lobes: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology Review*, 16(1). 17-4.
3. Alzoubi, K. H., Gerges, N., Z. y Alkadhi, K., A. (2005). Levothyroxin restores hypothyroidism-induced impairment of LTP of hippocampal CA1: Electrophysiological and molecular studies. *Experimental Neurology*, 195, 330-341.
4. American Thyroid Association. (2017). *Cáncer de Tiroides (de tipo Papilar y folicular)*. The American Thyroid Association.
5. American Thyroid Association. (2014). *Radioactive Iodine*. The American Thyroid Association. 1-2.
6. Ammann, R. R., Bravo, M. P., Quinchavil, D. R. y Novik, A. V. (2017). Calidad de vida en pacientes con hipotiroidismo. *Rev. Chil. Endocrinol. Diabetes*. 10(3), 95-99.
7. Ardila, A., & Ostrosky, F. (2012). *Guía para el diagnóstico neuropsicológico*. Florida: American Board of Professional Neuropsychology.
8. Baddeley, A. (2010). Working memory. *Current Biology*, 20(4). R136- R140.
9. Baghcheghi, Y., Salmani, H., Beheshti, F. y Hosseini, M. (2016). Contribution of Brain Tissue Oxidative Damage in Hypothyroidism-associated Learning and Memory impairments. *Advanced Biomedical Research*, 59.
10. Bauer, M., Silverman, D. H. S., Schlagenhaut, F., London, E. D., Geist, C. L., van Herle, K., Rasgon, N., Martinez, D., Miller, K., van Herle, A., Berman, S. M.,

- Phelps, E. M. y Whybrow, P. C. (2009). Brain Glucose Metabolism in Hypothyroidism: A Positron Emission Tomography Study before and after Thyroid Hormone Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 94 (8), 2922-2929.
11. Bausela, E. (2009). Test y evaluación neuropsicológica. *Revista Chilena de Neuropsicología*. 4(2), 78-83.
12. Bear, M., Connors, B., y Paradiso, M. A. (2016). *Neuroscience: Exploring the Brain, Enhanced Edition*. Jones y Bartlett Learning.
13. Berrios G.E (1982). Disorientation States and Psychiatry. *Comprehensive Psychiatry*.
14. Blázquez-Alisente, J. L., González-Rodríguez, B., y Paúl-Lapedriza, N. (2008). Evaluación neuropsicológica. *Manual de neuropsicología*, 33-56.
15. Bono, G., Fancellu, R., Blandini, F., Santoro, G., y Mauri, M. (2004). Cognitive and affective status in mild hypothyroidism and interactions with L-thyroxine treatment. *Acta Neurologica Scandinavica*, 110(1), 59-66.
16. Buckholtz, J. W; Meyer-Linderberg, A. (2012) Psychopathology and the Human Connectome: Toward a Transdiagnostic Model of Risk for Mental Illness. *Neuron. Cell Press*.
17. Bunevicius, R. y Prange, A. (2000). Mental improvement after replacement therapy with thyroxine plus triiodothyronine: relationship to cause of hypothyroidism. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 3. 167-174.
18. Burmeister, L., Ganguili, M., Dodge, H. H., Toczek, T., DeKosky, S. T. y Nebes, R. D. (2001). Hypothyroidism and Cognition: Preliminary Evidence for a Specific Defect in Memory. *Thyroid*. 11(12). 1177-1185.

19. Camina, E. y Güell, F. (2017). The Neuroanatomical, Neurophysiological and Psychological Basis of Memory: Current Models and Their Origins. *Front. Pharmacol.* 8(438). doi: 10.3389/fphar.2017.00438
20. Carageorgiou, H., Constantinou, P., Zarros, A., Stolakis, V., Mourouzis, I., Cokkinos, D. y Tsakiris, S. (2007). Changes in acetylcholinesterase, Na⁺,K⁺-ATPase, and Mg²⁺-ATPase activities in the frontal cortex and the hippocampus of hyper- and hypothyroid adult rats. *Metabolism Clinical and Experimental*, 56, 1104-1110.
21. Carrillo-Mora, P. (2010). Sistemas de memoria: reseña histórica, clasificación y conceptos actuales. Primera parte: Historia, taxonomía de la memoria, sistemas de memoria de largo plazo: la memoria semántica. *Salud Mental*, 33(1), 85-93
22. Carvalho, K. S., Grunwald, T. y De Luca, F. (2017). Neurological Complications of Endocrine Disorders. *Seminars in Pediatric Neurology*. 24(1), 33-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2016.12.006>
23. Chaala, A., Poirier, R., Blum, D., Laroche S. y Enderlin, V. (2018). Thyroid Hormone Supplementation Restores spatial memory, Hippocampal Markers of Neuroinflammation, Plasticity-Related Signaling Molecules, and b-Amyloid Peptide Load in Hypothyroid Rats. *Molecular Neurobiology*. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1111-z>.
24. Chapi, L. (2016). Desarrollo histórico del estudio neuropsicológico de la memoria. *Revista de Psicología*, 18(1), 87-100. doi: 10.18050/revpsi.v18n1a7.2016
25. Cohen, R. A. (2014). *The Neuropsychology of Attention*. Springer.
26. Constant, E. L., Adam, S., Seron, X., Bruyer, R., Seghers, A. y Daumerie, C. (2001). Cerebral Blood Flow and Glucose Metabolism in Hypothyroidism: A Positron Emission Tomography Study. *The Journal of Clinical Endocrinology y Metabolism*, 86(8), 3864-3870.
27. Constant. E. L., Adam, S., Seron, X., Bruyer, R., Seghers, A. y Daumerie, C. (2005). Anxiety and depression, attention, and executive functions in

- hypothyroidism. *Journal of the international Neuropsychological Society*. 11, 535-544.
28. Correia, N., Mullally, S., Cooke G., Kyaw Tun, T., Phelan, N., Feeney, D., Fitzgibbon, M., Boran, G., O'Mara, S. y Gibney, J. (2002). Evidence for a Specific Defect in Hippocampal Memory in Overt and Subclinical Hypothyroidism. *Endocrinal Care*. 94(10). 3789-3797.
29. Dezonne, R. S., Lima, F. R. S., Treintin A. G. y Gomes, F. C. (2015). Thyroid Hormone and Astroglia: Endocrine Control of the Neural Environment. *Journal of neuroendocrinology*, 27, 435-445.
30. Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annu Rev Psychol*. 64. 135-168.
31. Dosenbach, N. U., Fair, D. A., Cohen, A. L., Schlaggar, B. L., y Petersen, S. E. (2008). A dual-networks architecture of top-down control. *Trends in cognitive sciences*, 12(3), 99-105.
32. Drake, M. T. (2018). Hypothyroidism in Clinical Practice. *Mayo Clinic*. 93(9). 1169-1172.
33. Felten, D. L., Shetty, A. N. y Netter, F. H. (2010). *Netter Atlas de neurociencia (2a ed.)*. Barcelona: Elsevier España
34. Fernández, L. A. (2014). Neuropsicología de la atención. Conceptos, alteraciones y evaluación. *Revista Argentina de Neuropsicología*. 25: 1-28.
35. Flores, L. J. C. y Ostrosky-Solís, F. (2006). Neuropsicología de Lóbulos Frontales, Funciones Ejecutivas y Conducta Humana. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*. 18 (1). 47-58.
36. Flores, L. J. C. (2006). *Neuropsicología de Lóbulos Frontales*. Colección Juan Manzur Ocaña.
37. Fuster, J. M. (2008). *The Prefrontal Cortex*. ELSEVEIR.

38. Gallegos, H. J. F. (2016). Tratamiento quirúrgico local del cáncer bien diferenciado de tiroides. Controversia resuelta. *Acta médica grupo ángeles*. 14(3). 129-130.
39. García-García, C. (2016). Fisiología tiroidea. *Medicina Interna México*, 32(5): 569-576.
40. Giménez-Amaya, J. M. (1991). Una revisión neuroanatómica de los ganglios basales con algunas implicaciones en su fisiopatología. *Revista de medicina de la universidad de navarra*.
41. Gómez P., E. y Ostrosky S. F. (2006). Attention and Memory Evaluation Across the Life Span: Heterogeneous Effects of Age and Education. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(4), 477-494, DOI: 10.1080/13803390590949296
42. Goyal, S., Dixit, A., Vaney, N., & Madhu, S. (2018). Cognitive status in hypothyroid patients before & after attainment of euthyroid state. *Indian J Physiol Pharmacol*, 62(1), 113-119.
43. Goyal, S., Dixit, A., Vaney, N. y Madhu, S. V. (2020). Effect of Hypothyroidism on Cognitive Status: Evidence from Stroop Task. *Indian J Med Spec*, 2020;11:34-9.
44. Granados, G. M., Mitsuo, L. T. A., Guerrero, H. F. y Taissoun, A. Z. (2014). Cáncer diferenciado de tiroides: una antigua enfermedad con nuevos conocimientos. *Gaceta Médica de México*, 150: 65-77.
45. Grob, L. F. y Martínez-Aguayo, A. (2012). Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar. *Rev Chil Pediatr*, 83(5), 482-491.
46. Gulseren, S., Gulseren, L., Hekimsoy, Z., Cetinay, P., Ozen, C., y Tokatlioglu, B. (2006). Depresión, Anxiety, Health-Related Quality of Life, and Disability in Patients with Overt and Subclinical Thyroid Dysfunction. *Archives of Medical Research*. 27. 133-139.

47. Guyton, A. C., Hall, J. E., y Guyton, A. C. (2006). *Tratado de fisiología médica*. Elsevier Brasil.
48. Haber, S. y Calzavara, R. (2009). The cortico-basal ganglia integrative network: The role of the thalamus. *Brain Research Bulletin*, 78, 60-74.
49. He, X. S., Ma, N., Pan, Z. L., Wang, Z. X., Li, N., Zhang, X. C., Zhou, J. N., Zhu, D. y Zhang, D. (2011). Functional magnetic resource imaging assessment of altered brain function in hypothyroidism during working memory processing. *European journal of endocrinology*, 164(6), 951-959.
50. Hernández, A. y Stohn, P. J. (2018). The type 3 deiodinase: epigenetic control of brain thyroid hormone action and neurological function. *International Journal of molecular Sciences*. 19 (1804).
51. Jaracz J, Kucharska A, Rajewska-Rager A, Lacka K. (2012). Cognitive functions and mood during chronic thyrotropin-suppressive therapy with L-thyroxine in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Investig*. 35(8). 760–5.
52. Jonklaas, J., Bianco, A., Bauer, J., Burman, K., Cappola, A., Celi, F., Cooper, D., Kim, B., Peeters, R., Rosenthal, M. y Sawka, A. (2014). Guidelines for the treatment of hypothyroidism. *American Thyroid Association*. 24,1670-750.
53. Juárez-Cedillo. T., Basurto-Acevedo. L. Vega-García. S., Sánchez-Rodríguez. A., Ugalde, R. R., Juárez. E. Gonzalez-Melendez, R. y Escobedo de la Peña, J. (2017). Prevalence of thyroid dysfunction and its impact on cognition in older Mexican adults: (SADEM study). *J Endocrinol Invest*. DOI 10.1007/s40618-017-0654-6
54. Kalra, P., Kumaraswamy, D. R., Dharmalingam, M., Saini, J., y Yadav, R. (2021). Neuropsychological Impairments in Young Patients With Subclinical

Hypothyroidism: A Case Control Study. *Annals of Neurosciences*, DOI
0972753121990177.

55. Kapoor, R., Fanibunda, S. E., Desouza, L. A., Guha, S. K. y Vaidya, V. A. (2015). Perspectives on thyroid hormone action in adult neurogénesis. *Journal of neurochemistry*, 133, 599-616. doi: 10.1111/jnc.13093
56. Koromilas, C., Liapi, C., Schulpis, K. H., Kalafataki, K., Zarros, A. y Tsakiris S. (2010). Structural and functional alterations in the hippocampus due to hypothyroidism. *Metab Brain Dis*, 25, 339-354.
57. Kramer, C. K., von Muhlen, D., Kritz-Silverstein, D. y Barret-Connor, E. (2009). Treated hypothyroidism, cognitive function, and depressed mood in old age: the Rancho Bernardo Study. *European Journal of Endocrinology*. 161. 917-921.
58. Krausz, Y., Freedman, N., Lester, H., Barkai, G., Levin, T., Bocher, M., Chisin, R., Lerer, B. y Bonne, O. (2006). Brain SPECT study of common ground between hypothyroidism and depression. *International journal of neuropsychopharmacology*, 10, 99-106.
59. Lezak, M. D., Howieson D, B., Bigler, E. R. y Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment*. Oxford.
60. Martínez, M y Vasco, C. E (2011) Sentimientos: encuentro entre la neurobiología y la ética según Antonio Damasio. *Revista Colombiana de Bioética*, (6) 2.
61. Matthews, B. R. (2015). Memory Dysfunction. *Continuum Journal*. 21(3), 613-626.
62. Miller, K. J., Parsons, T. D., Whybrow, P. C., Van Herle, K., Rasgon, N., Van Herle, A., Martinez, D., Silverman, D. y Bauer, M. (2006). Memory improvement with treatment of hypothyroidism. *International Journal of Neuroscience*. 116(8). 895-906. DOI: 10.1080/00207450600550154
63. Miller, K. J., Parsons, T. D., Whybrow, P. C., Van Herle, K., Rasgon, N., Van Herle, A., Martinez, D., Silverman, D. y Bauer, M. (2007). Verbal Memory

- Retrieval Deficits Associated with Untreated Hypothyroidism. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 19. 132-136.
64. Nieuwenhuys, R., Voogd, J., y Van Huijzen, C. (2008). *The Human Central Nervous System*. Alemania: Springer.
65. Ospina-García, N., Pérez-Lohman, C., Vargas-Jaramillo, J. D., Cervantes-Arriaga, A., y Rodríguez-Violante, M. (2017). Ganglios basales y conducta. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 18(6), 74-86.
66. Pandey, V. P., Singh, T., y Singh, S. K. (2017). Verbal episodic memory in young hypothyroid patients. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 21(6), 812.
67. Parra, B. N. y de la Peña, A. C. (2017). Atención y Memoria en estudiantes con bajo rendimiento académico. Un estudio exploratorio. *ReiDoCrea*, 6, 74-83.
68. Peer, M; Lyon, R; Arzy, S (2014) Orientation and disorientation: Lessons from patients with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 41, 149-157.
69. Peer, M; Salomon, R; Goldberg, I; Blanke, O; Arzy, S (2015). Brain system for mental orientation in space, time and person. *PNAS*.
70. Peeters, R. P. (2017). Subclinical Hypothyroidism. *The new England journal of medicine: Clinical Practice*. 376. 2556-2565. DOI: 10.1056/NEJMcp1611144
71. Peña-Casanova, J. (2019). *Teoría e interpretación, normalidad, semiología y patología neuropsicológicas. Programa integrado de exploración neuropsicológica Test Barcelona-2*. Test- Barcelona Services S.L.
72. Petersen, S. E. y Posner, M. I. (2012). The attention system of the human brain: 20 years after. *Annu. Rev. Neurosci.* 35: 73-89.
73. Pineda, J., Galofre, J. C., Toni, M. y Anda, E. (2016). Hipotiroidismo. *Medicine*, 12(13): 722-30
74. Portellano, J. A. (2005). *Introducción a la neuropsicología*. McGrawHill.

75. Portellano, P. J. A y García, A. J. (2014). *Neuropsicología de la atención, las funciones ejecutivas y la memoria*. EDITORIAL SÍNTESIS, S.A. de C.V.
76. Posner, M. I. y Driver, J. (1992). The neurobiology of selective attention. *Current Opinion in Neurobiology*.
77. Posner, M. I. y Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 13:25-42.
78. Posner, M. I., y Rothbart, M. K. (1998). Attention, self-regulation and consciousness. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 353(1377), 1915-1927.
79. Ramírez, C. A. T. (2010). Cáncer Tiroideo Diferenciado, Manejo Quirúrgico. *Revista facultad de Salud.* 2(2), 79-86.
80. Rapoport, B; Rapoport S (2015). Orientation to person, orientation to self. *American Academy of Neurology*.
81. Rocca, N, J. (Ed.). (2014). *Manual Diagnóstico y Tratamiento del Hipotiroidismo*. Mujica y Asociados S. A. C.: Perú
82. Ruetti, E., Justel, N. y Bentosela, M. (2009). Perspectivas clásicas y contemporáneas acerca de la memoria. *Suma Psicológica*, 16(1), 65-83.
83. Ruiz-Contreras, A. y Cansino, S. (2005). Neurofisiología de la interacción entre la atención y la memoria episódica: revisión de estudios en modalidad visual. *Revista de neurología*, 41(12), 733-743.
84. Ruiz-Vargas, J. M. (2010). *Manual de psicología de la memoria*. Síntesis.
85. Samuels, M. (2008). Cognitive function in untreated hypothyroidism and hyperthyroidis. *Curren Opinion in Endocrinology, Diabetes y Obesity*. 15. 429-433.

86. Samuels, M. (2014). Psychiatric and cognitive manifestations of hypothyroidism. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes y Obesity*. 21(5). 377-387.
87. Samuels, M. (2014). Thyroid Disease and cognition. *Endocrino Meta Clin N Am*. 43. 529-543.
88. Samuels, M., Kolobova, I., Niederhausen, M., Janowsky, J. S. y Schuff, K. (2018). Effects of Altering Levothyroxine (L-T4) Doses on Quality of Life, Mood, and Cognition in L-T4 Treated Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 103(5). 1997-2008.
89. Samuels, M., Schuff, K., Carlson, N., Carello, P. y Janovvsky, J. (2007). Health status psychological syptoms, mood and cognition in L-Thyroxine-Treated Hypothyroid Subjects. *Thyroid*. 17(3), 249-258.
90. Schraml, F. V., Golsar, P. W., Baxter, L. y Beason-Held, L. L. (2011). Thyroid Stimulatin Hormone and Cognition during Severe, Transient Hypothyroidism. *Neuro Endocrinol Lett*. 32(2), 279-285.
91. Smith, C. D., Grondin, R., LeMaster, W., Martin, B., Gold, B. T. y Ain, K. B. (2015). Reversible Cognitie, Motor, and Driving Impairments in Severe Hypothyroidism. *Thyroid Function and Dysfunction*. 25(1). 1-9. DOI: 10.1089/thy.2014.0371
92. Squire L. R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem*. 82. 171-177.
93. Squire, L. R. y Wixted, J. T. (2011). The Cognitive Neuroscience of Human Memory Since H.M. *The Annual Review of Neuroscience*. 34: 259-88.
94. Sternberg, R. (2011). *Psicología Cognoscitiva*. Cengage Learning: 5ta Edición.
95. Szlejef, C., Suemoto, C. K., santos, I. S., Lotufo, P. A., Haueisen, M. de F., Barreto, S. M. y Benseñor, I. M. (2018). Thyrotropin level and cognitive performance:

- Baseline results from the ELSA-Brasil Study. *Psychoneuroendocrinology*, 87, 152-158.
96. Taylor, P. N., Albrecht, D., Scholz, A., Gutierrez-Buey, G., Lazarus, J. H., Dayan, C. M. y Okosieme, O. E. (2018). Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrinology*.
97. Tirapu, U., J., y Luna, L., P. (2008). Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Manual de neuropsicología*, 2, 219-259.
98. Tirapu, U. J. y Muñoz, C. J. M. (2005). Memoria y funciones ejecutivas. *Rev Neurol*, 41(8), 475-484.
99. Tirapu, U. J. (2007). La evaluación neuropsicológica. *Intervención Psicosocial*. 16(2), 189-211.
100. Tirapu, U. J., Muñoz, C. J., Pelegrín, V. C. y Albéniz, F. A. (2005). Propuesta de un protocolo para la evaluación de las funciones ejecutivas. *Rev Neurol*. 41, 177- 186.
101. Tulving, E. (2002). Episodic memory: From mind to brain. *Annual review of psychology*, 53(1), 1-25.
102. Wekking, E. M., Appelhof, B. C., Fliers, E., Schene, A. H., Huyser, J., Tijssen, J. y Wiersinga, W. M. (2005). Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 153. 747-753.
103. Whiteside, D., Kealey, D., Semla, M., Luu, H., Rice, L., Basso, M. y Roper, B. (2015). Verbal Fluency: Language or Executive Function Measure? *Applied Neuropsychology: Adult*. DOI: 10.1080/23279095.2015.1004574

104. Zhu, D., Wang, Z., Zhang D., Pan, Z., He, S., Hu, X., Chen, X., y Zhou, J. (2006). fMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Bain*. 2923-2930. DOI: 10.1093/brain/awl215/awl215.