



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

PSICOSIS AFECTIVAS Y NO AFECTIVAS

Y

FUNCIÓN Y AUTOINMUNIDAD TIROIDEAS

Influencia sobre evolución clínica y cognición

Autor:

Juan D Barbero Valverde

Directores:

Javier Labad Arias

Gemma García Parés



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

PSICOSIS AFECTIVAS Y NO AFECTIVAS

Y

FUNCIÓN Y AUTOINMUNIDAD TIROIDEAS

Influencia sobre evolución clínica y cognición



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Barcelona 2015

Autor:

Juan D Barbero Valverde

Directores:

A handwritten signature in black ink, which appears to read 'Gemma', written in a cursive style.

Javier Labad Arias

Gemma Garcia Parés

PRÓLOGO

PRÓLOGO

Este trabajo de Tesis consta de los siguientes artículos:

1. Thyroglobulin antibodies and risk of readmission at one year in subjects with bipolar disorder.

Barbero JD, Garcia-Parés G, Llorens M, Tost M, Cobo J, Palao D, Labad J.

Psychiatry Research. 2014 Sep 30;219(1):109-13.

2. Free thyroxine levels are associated with cognitive abilities in subjects with early psychosis.

Barbero JD, Gutiérrez-Zotes A, Montalvo I, Creus M, Cabezas Á, Solé M,

Algora MJ, Garcia-Parés G, Vilella E, Labad J.

Schizophrenia Research. 2015 Aug;166(1-3):37-42.

3. Free thyroxine levels are associated with cognitive changes in individuals with a first episode of psychosis: a prospective 1-year follow-up study.

Labad J, Barbero JD, Gutiérrez-Zotes A, Montalvo I, Creus M, Cabezas A, Solé

M, Algora MJ, Garcia-Parés G, Vilella E.

Schizophrenia Research. En prensa.

ÍNDICE

ÍNDICE

Pág

1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1 Alteraciones tiroideas y psicosis afectivas y no afectivas	
1.2 Hormonas tiroideas y cognición	
1.3 Autoinmunidad tiroidea y cognición	
1.4 Hormonas tiroideas y cognición en pacientes psicóticos	
2. OBJETIVOS E HIPOTÉISIS.....	15
3. MÉTODOS.....	18
3.1 Población a estudio	
3.2 Instrumentos de evaluación clínica y cognitiva	
3.3. Medidas hormonales y autoinmunes	
3.4. Análisis estadístico	
4. RESULTADOS.....	25
4.1 ¿La función y autoinmunidad tiroideas tienen influencia sobre el perfil clínico en pacientes afectos de una psicosis afectiva?	
4.2 ¿Y en pacientes afectos de un primer episodio psicótico?	
4.3 ¿La funcionalidad y autoinmunidad tiroideas pueden influir en la tasa de recaídas en pacientes afectos de una psicosis afectiva?	
4.4 ¿La funcionalidad y la autoinmunidad tiroideas pueden modular las funciones cognitivas en pacientes diagnosticados de una psicosis incipiente?	
4.5 ¿Esta modulación sobre las funciones cognitivas en los pacientes afectos de una psicosis incipiente será diferente en pacientes afectos de psicosis afectivas y no afectivas?	

5. DISCUSIÓN	36
5.1 Función y autoinmunidad tiroideas y perfil clínico en psicosis afectiva.	
5.2 Funcionalidad y autoinmunidad tiroideas, influencia sobre la tasa de recaídas en psicosis afectiva	
5.3 Funcionalidad y la autoinmunidad tiroideas, modulación de funciones cognitivas en psicosis incipiente	
5.4 Diferencias en la modulación de funciones cognitivas en psicosis afectivas y no afectivas incipientes	
6. CONCLUSIONES	48
7. REFERENCIAS	50
8. AGRADECIMIENTOS	59
9. ARTÍCULOS	61

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ALTERACIONES TIROIDEAS Y PSICOSIS AFECTIVAS Y NO AFECTIVAS

Las alteraciones tiroideas se han propuesto como participantes importantes en la patogénesis del trastorno bipolar (TB) (Bauer et al., 1990) y otras psicosis no afectivas (Hall, 1983). Tales alteraciones tiroideas pueden modular la expresión de la enfermedad con implicaciones de su gravedad, evolución y pronóstico (Hendrick et al., 1998). Es sabido que el efecto de las hormonas tiroideas (HT) en el cerebro es muy relevante, específicamente en los sistemas monoaminérgicos, serotoninérgicos y neuromoduladores (Bauer et al., 2008; Park et al., 2011). Las HT juegan un papel crítico en la actividad metabólica del cerebro adulto y el mal funcionamiento tiroideo podría estar en relación con ciertas manifestaciones neuropsiquiátricas (Bauer et al., 2008).

Se ha demostrado que algunos tratamientos psicofarmacológicos de uso frecuente para la psicosis afectiva, por ejemplo, litio, carbamazepina y valproato, aumentan el riesgo de hipotiroidismo (Park et al., 2011). Se han descrito varios mecanismos para la insuficiencia tiroidea inducida por litio, incluyendo disminución de la captación de yoduro, baja liberación de la hormona tiroidea y supresión de la transformación de tiroxina (T4) a triyodotironina (T3) (Gau et al., 2010). Por esta razón, la mayoría de las guías clínicas sugieren un control regular de la función tiroidea en los pacientes bipolares en tratamiento con sales de litio (Goodwin y Young, 2003); (Azorín y Findling, 2007;. Oswald et al, 2007).

El estado de la función tiroidea parece modular la respuesta farmacológica en los paciente con una psicosis afectiva. Niveles de T3 altos se han postulado como marcadores para predecir una mejor respuesta al litio y menor probabilidad de recurrencias depresivas durante los primeros años de tratamiento (Baumgartner et al., 2005, Hatterer et al., 1988). Además, Frye informó de que niveles séricos medios más bajos de T4 libre (T4L) se asociaron con más episodios y una mayor severidad de la depresión durante el primer año de tratamiento con litio (Frye et al. 1999). Más recientemente, un análisis retrospectivo ha demostrado que los sujetos tratados con litio que requirieron una intervención por un episodio depresivo tenían un aumento significativo de los niveles medios de hormona estimulante de tiroides (TSH), en comparación con los pacientes tratados que no requirieron ninguna intervención para la depresión (Frye et al., 2009).

En varias enfermedades psiquiátricas se ha detectado un aumento en la tasa de anticuerpos antitiroideos, principalmente en la depresión mayor (Laske et al., 2008), el trastorno bipolar (Joffe et al, 1988; Haggerty et al., 1990; Oomen et al., 1996 ; Kupka et al, 2002 Chakrabarti, 2011), depresión posparto (Pop et al, 2006), y otros trastornos afectivos (Haggerty et al., 1997; Fardella et al, 2000).

Otras psicosis graves, como la esquizofrenia, no tienen una asociación tan evidente con los anticuerpos antitiroideos (Laske et al., 2008), aunque otro gran estudio reveló una asociación significativa entre la esquizofrenia y diversas enfermedades autoinmunes (Eaton et al., 2006).

La presencia de anticuerpos antitiroideos es una causa común de insuficiencia tiroidea, sobre todo entre las mujeres y los ancianos. En la población general la prevalencia de anticuerpos antitiroglobulina (TG-Abs) y antiperoxidasa (TPO-

Abs) son 10% y 12%, respectivamente (Kupka et al, 2002b; Vanderpump 2011). Los pacientes afectados de una psicosis afectiva y sus familiares sanos presentan un mayor riesgo de desarrollar tiroiditis autoinmune (con TPO-Abs y TG-Abs) en comparación con la población general.

La presencia de TPO-Abs es heredable, y puede cosegregarse con TB en familias y es independiente del estado, por lo que los niveles de TPO-Abs se han propuesto como un posible endofenotipo del TB (Lenox et al., 2002; Hasler et al., 2006; Azorín y Findling, 2007;. Vonk et al, 2007). Sin embargo, un estudio de nuestro grupo no apoyó los datos previos acerca de esta posible asociación familiar (o endofenotipo) de anomalías funcionales tiroideas en el TB tipo I. Contrariamente a informes anteriores, no apoyó una agregación familiar de positividad de anticuerpos tiroideos en pedegrees de esta enfermedad. (Cobo et al. 2015).

Hasta nuestro conocimiento, no existen estudios anteriores que hayan abordado si específicamente los TG-Abs podría servir también como un endofenotipo para el TB.

La disfunción tiroidea se ha asociado con la ciclación rápida en el TB en varios estudios (Bauer et al., 1990;. Azorín et al, 2008), sin embargo, otros no han demostrado esta asociación (Post et al., 1997; Kupka et al, 2002b; Gyulai et al, 2003).

Así mismo, estudios daneses independientes han mostrado que pacientes hospitalizados en servicios de medicina que presentaron al alta diagnóstico de hipertiroidismo mostraron un mayor riesgo de reingresar durante el seguimiento a seis meses por un trastorno bipolar o trastorno depresivo. Lo mismo ocurrió en el estudio de pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo. (Thomsen et al., 2005 a; Thomsen et al., 2005 b)

En cuanto a la presencia de TG-Abs y TPO-Abs, la tiroiditis autoinmune también se ha relacionado con una historia de ciclación rápida y con peor respuesta al tratamiento (Oomen et al., 1996). Sin embargo, hay una falta de información sobre cuestiones de evolución y pronóstico en estudios prospectivos.

1.2 HORMONAS TIROIDEAS Y COGNICIÓN

Las HT juegan un papel importante en la diferenciación y el crecimiento del cerebro humano sano y por consiguiente en la cognición. Estimulan el factor de crecimiento nervioso en el cerebro de animales (Walker et al 1979), se asocian con cambios en el metabolismo cerebral (Smith y Ain 1995) y modulan los niveles de serotonina (Cleare et al 1996). También se cree que regulan el proceso de formación y de las interacciones neuronales.

Niveles bajos de T4 se han asociado a una polimerización actínica neuronal reducida de astrocitos (Siegrist-Kaiser et al 1990). Es ampliamente aceptado que los astrocitos tienen un efecto decisivo sobre la cognición y otras funciones del cerebro (Bernstein et al., 2014). Pueden regular la liberación de neurotransmisores, modulan la respuesta inmune, expresan neuromoduladores y pueden controlar el metabolismo y la homeostasis neuronales (Sofroniew and Vinters 2010).

Las personas afectadas de hipotiroidismo muestran déficits en habilidades cognitivas como la atención, memoria, lenguaje, percepción visual y funciones ejecutivas. Se han encontrado alteraciones cognitivas también en pacientes con hipotiroidismo leve o subclínico (definida como TSH elevada y niveles normales de T4) (Monzani et al 1993; Osterweil et al 1992; Zhu et al

2006). Tales alteraciones pueden ocurrir en poblaciones mayores y jóvenes y pueden ser revertidas con T4 exógena.

También se han estudiado las funciones cognitivas en pacientes afectados de hipertiroidismo, pero los resultados han sido también discordantes. Algunos estudios encontraron aumentos de activación cerebral en las áreas del cerebro asociadas a la memoria y funciones ejecutivas (Burmeister et al 2001) y otros no han encontrado diferencias con las poblaciones eutiroideas (Elberling et al 2003).

Los pocos estudios que investigan la relación entre los niveles normales HT y las funciones cognitivas, han encontrado resultados inconsistentes y contradictorios en individuos sanos (Wahlin et al 1998). Otros no mostraron ninguna relación entre el estado tiroideo y las funciones cognitivas (Gusseklou et al 2004). Se ha sugerido que niveles medios-altos pero normales de HT pueden ser óptimos para la función cognitiva en adultos ancianos sanos. Niveles de TSH y T4 se han asociado positivamente con las puntuaciones de aprendizaje verbal y memoria en ancianos (Wahlin et al 1998).

1.3 AUTOINMUNIDAD TIROIDEA Y COGNICIÓN

Sólo unos pocos estudios han abordado la relación entre la autoinmunidad tiroidea y el rendimiento cognitivo. Los niveles elevados de TPO-Abs son un factor de riesgo de la enfermedad de Alzheimer en adultos sanos de edad avanzada (Ewins et al 1991). Niveles más altos de TPO-Abs están relacionados con un peor rendimiento en las tareas de funciones ejecutivas, más errores en el Trails Making Test B, fluidez de diseño y pruebas de fluidez verbal (Grigorova y Sherwin 2012).

Las vías biológicas que relacionan la autoinmunidad de tiroides y el funcionamiento cognitivo no son bien conocidas. Un estudio reciente de Blanchin et al. demostró que los TPO-Abs están implicados en la patogenia de la Encefalopatía de Hashimoto mediante la unión a los astrocitos del cerebelo (Blanchin et al 2007), esto sugiere un posible lugar de acción de los TPO-Abs en relación a la cognición.

1.4 HORMONAS TIROIDEAS Y COGNICIÓN EN PACIENTES PSICÓTICOS

Los sujetos con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos pueden sufrir síntomas negativos, positivos, afectivos y cognitivos, que pueden coexistir en un síndrome multidimensional (Van Os et al. 2010). De todas las diferentes dimensiones de los síntomas de la psicosis, el deterioro cognitivo juega un papel muy importante en la evolución y pronóstico funcional de la enfermedad (Pandina et al 2013). Sabemos que las alteraciones en las funciones cognitivas aparecen antes de la aparición de los síntomas psicóticos (Davidson et al 1999; Reichenberg et al 2005).

El proceso biológico subyacente del deterioro cognitivo en la psicosis no es bien conocido pero se sabe que las hormonas pueden desempeñar un papel importante en la patogénesis del deterioro en estos pacientes. La mayoría de los estudios se han centrado en cortisol (Walder et al 2000), aunque las HT pueden ser también de gran relevancia.

Diferentes estudios han reportado alteraciones en la morfología y la disminución del número de astrocitos en los pacientes afectados de esquizofrenia desde finales de los cincuenta (Casanova et al 1990; Hempel y

Treff 1959). Estudios más recientes con nuevas técnicas han detectado una pérdida de astrocitos en áreas corticales y subcorticales en pacientes afectados por una esquizofrenia, sobre todo en la sustancia blanca (Williams et al 2013). Uranova et al. encontraron astrocitos distróficos en pacientes psicóticos (Uranova et al 2007), también encontraron en su posterior estudio morfométrico postmortem de los cerebros de los pacientes esquizofrénicos, que estas alteraciones pueden progresar con la evolución de la enfermedad (Kolomeets y Uranova 2010).

Este progreso en la pérdida y otras alteraciones de los astrocitos podría estar en parte debido a los fármacos antipsicóticos, dado que los astrocitos expresan receptores a dopamina y se ha detectado una pérdida de los astrocitos en el cerebro de monos expuestos a antipsicóticos (Konopaske et al 2008).

Aunque las HT y anticuerpos antitiroideos son biomarcadores candidatos que pueden estar asociados con la disfunción cognitiva en psicosis, no hay estudios previos que hayan explorado este tema. La mayoría de los estudios se han centrado en otros aspectos clínicos de la enfermedad, mostrando una estrecha relación entre las anomalías tiroideas y la psicosis en general (Othman et al 1994). Por otra parte, los hallazgos más significativos se han asociado con las psicosis afectiva (trastorno bipolar), en comparación con la psicosis no afectivas como la esquizofrenia (Carta et al 2004).

La mayoría de los estudios previos que exploran el papel de las alteraciones tiroideas y la psicosis se han realizado en pacientes afectados de esquizofrenia de larga evolución, y se carece de estudios en etapas tempranas de la enfermedad. Hasta donde sabemos, no existen estudios prospectivos en la literatura que hayan abordado este tema.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

El objetivo principal de este trabajo es esclarecer el papel que juega la función y la autoinmunidad tiroideas en la modulación de la evolución de la enfermedad en los trastornos psicóticos afectivos y no afectivos en 4 aspectos diferentes:

2.1.1 Estudiar si la función y autoinmunidad tiroideas tienen influencia sobre el perfil clínico (severidad de síntomas) en pacientes afectos de una psicosis afectiva

2.1.2 Estudiar la función y autoinmunidad tiroideas en pacientes afectos de una psicosis temprana.

Hipótesis:

Los pacientes afectos de una psicosis afectiva o un primer episodio psicótico y con una disfunción de la glándula tiroidea (TSH y/o T4 alteradas) o una alteración en la autoinmunidad tiroidea (presencia de TPO-Abs o TG-Abs) tendrán una mayor gravedad de los síntomas.

2.2 Analizar si la función y autoinmunidad tiroideas tienen influencia sobre la tasa de recaídas en pacientes afectos de una psicosis afectiva

Hipótesis:

Los pacientes con una alteración en la función del tiroides o presencia de TG-Abs o TPO-Abs presentan una peor evolución de la enfermedad con una mayor tasa recaídas en forma de reingresos.

2.3. Definir si la función y la autoinmunidad tiroideas pueden modular las funciones cognitivas en pacientes diagnosticados de una psicosis incipiente de forma transversal y de forma longitudinal.

Hipótesis:

Los pacientes con una función tiroidea o autoinmunidad tiroidea alteradas presentarán unos peores resultados en las test de funciones cognitivas y un mayor deterioro cognitivo durante el seguimiento.

2.4. Analizar si esta modulación sobre las funciones cognitivas en los pacientes afectos de una psicosis incipiente será diferente en pacientes con psicosis afectivas y no afectivas.

Hipótesis:

El efecto será mayor en los pacientes con una psicosis afectiva que en los pacientes con una psicosis no afectiva.

MÉTODOS

3. MÉTODOS

Los métodos serán explicados a continuación de forma esquematizada, la información completa de la metodología específica se puede consultar en los artículos anexos.

3.1. POBLACIÓN A ESTUDIO:

3.1.a Objetivos 1 y 2: Análisis de la influencia de las alteraciones tiroideas sobre el perfil clínico de pacientes afectos de una psicosis afectiva y sobre la tasa de recaídas

77 sujetos afectos de TB tipo I según DSM-IV que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Ingreso en la unidad de hospitalización del Departamento de Psiquiatría de la Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí entre 2009 y 2010.
- Seguimiento ambulatorio después del alta en la misma institución.
- Presencia de una muestra de sangre que permitiera la determinación de anticuerpos antitiroideos.
- Voluntad de participar en el estudio.

3.1.b Objetivos 3 y 4: Definir si la función y la autoinmunidad tiroideas pueden modular las funciones cognitivas en pacientes diagnosticados de una psicosis incipiente de forma transversal y si ésta modulación será diferente en pacientes con psicosis afectivas y no afectivas.

Utilizamos una población de 70 paciente ambulatorios, con edades comprendidas entre 18 y 35 años, del Servicio de Intervención Precoz del Hospital Universitari Institut Pere Mata (Reus, España), que tenía un trastorno psicótico en una etapa temprana (duración <3 años).

Se utilizó una población control de 37 sujetos sanos, emparejados por sexo y edad, que fueron reclutados de la comunidad mediante publicidad.

3.1.c Estudio longitudinal (artículo 3)

Se estudió una población de 36 pacientes ambulatorios, con edades comprendidas entre 18 y 35 años, del Servicio de Intervención Precoz en el Hospital Universitari Institut Pere Mata (Reus, España). Estos pacientes tenían un primer episodio psicótico (PEP).

Se utilizó una de la población control de 50 sujetos sanos.

3.2. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN CLÍNICA Y COGNITIVA

Todos los pacientes fueron entrevistados por un psiquiatra, utilizando la OPCRIT 4.0 para obtener los diagnósticos DSM-IV.

La Escala PANSS (Kay et al., 1990) se utilizó para evaluar la gravedad de los síntomas psicóticos. La Escala de Calgary de Depresión (Addington et al., 1990) se administró para evaluar los síntomas depresivos. La GAF se utilizó para medir la funcionalidad (Hall, 1995), y la Young Mania Rating Scale (Young et al., 1978) para explorar los síntomas de manía.

Las fechas de reingreso durante el período de seguimiento (1 año después del alta) se obtuvieron por revisión de las historias y los registros electrónicos de nuestra institución.

La versión española de la batería MATRICS (MCCB) se utilizó para la evaluación del funcionamiento neurocognitivo (Nuechterlein et al., 2008).

MATRICS. Dominios cognitivos y batería de tests neuropsicológicos de consenso

Dominios cognitivos	Tests neuropsicológicos
Velocidad de procesamiento	Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia-Symbol Coding Category Fluency-Animal naming Trail Making Test Part A
Atención y vigilancia	Continuous Performance Test-Identical Pairs
Memoria de trabajo	WMS-III Spatial Span University of Maryland Letter-Number Span
Aprendizaje verbal	Hopkins Verbal Learning Test-Revised
Aprendizaje visual	Brief Visuospatial Memory Test-Revised
Razonamiento/resolución de problemas	Neuropsychological Assessment Battery-Mazes
Cognición social	Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test-Managing Emotions

Variables socio-demográficas y clínicas se obtuvieron mediante entrevista semiestructurada.

El consumo de alcohol se midió por unidades estándar/día, el tabaco de cigarrillos/día y el cannabis por porros/día.

3.3. MEDIDAS HORMONALES Y AUTOINMUNES

Las muestras de sangre se obtuvieron mediante punción venosa antecubital en ayunas (8:30-09:30 de la mañana). Se determinaron los niveles TSH y T4 libre. TPO-Abs y TG-Abs se determinaron utilizando un sistema immunoassayEliA-fluoro-enzimática TM, para estudio de la población de pacientes bipolares en nuestro de centro y un sistema de inmunoensayo de quimioluminiscencia automatizado (CLIA), en el estudio de la población de psicóticos en fase temprana.

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó SPSS (Chicago, Illinois, EE.UU.) para llevar a cabo los análisis estadísticos.

Para comparar los datos categóricos y continuos entre los grupos se utilizó Chi-cuadrado, T de Student y ANOVA de una vía para la comparación de variables categóricas y continuas entre grupos. La significación se fijó en $p < 0,05$ (bilateral).

Para comparar datos categóricos entre grupos se utilizaron las pruebas de Chi-cuadrado. Para la comparación de variables continuas entre grupos T-Student y ANOVA según fuera necesario. Para el estudio de asociación de variables continuas u ordinales usamos una correlación de Pearson (o Spearman).

Para analizar los reingresos en pacientes bipolares según la autoinmunidad tiroidea (objetivo 2 se realizó un análisis de supervivencia. En un primer análisis, se utilizó un método de Kaplan-Meier para comparar grupos

con TPO-Abs vs aquellos sin TPO-Abs, así como grupos con TG-Abs vs aquellos sin TG-Abs.

Se realizó un análisis de supervivencia multivariante mediante un modelo de regresión de Cox para controlar las covariables. R y el paquete supervivencia (<http://www.r-project.org/>) se utilizaron para trazar las curvas de Kaplan-Meier.

En el estudio de asociación entre rendimiento cognitivo y niveles de TSH o T4L, se utilizó un análisis de correlaciones. Con el fin de explorar si el coeficiente de correlación (r) entre los niveles plasmáticos de T4 libre y los valores T de la MCCB diferían cuantitativamente entre los grupos diagnósticos, se utilizó la transformación de Fisher (Cohen y Cohen, 1983).

Llevamos a cabo un análisis ANCOVA para comparar valores T de la MCCB para el ajuste por covariables. También se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para explorar la asociación entre los niveles de HT y el funcionamiento cognitivo, mientras que se ajustó por covariables.

Para el estudio longitudinal en primeros episodios psicóticos, se realizó una ANOVA para medidas repetidas. Decidimos dividir la muestra en tres grupos en función de cuartiles de T4L en pacientes PEP:

- 1) Q1 cuartil más bajo , FT4 < 1,16 ng / dl;
- 2) Q2 - Q3 cuartiles intermedios (T4L 1,16 a 1,54 ng / dl)
- 3) Q4 cuartil más alto (T4L > 1,54 ng / dl).

Esta decisión, tuvo como objetivo explorar si había una forma de U en la asociación entre los niveles de T4L y los cambios cognitivos. Una distribución en forma de U significaría que niveles extremos de T4L (cuartiles superior e inferior), en contraste con los niveles medios (cuartiles cercanos a la mediana), podrían tener un impacto negativo en los cambios cognitivos al año.

En el ANOVA para medidas repetidas, se incluyeron género, edad y nivel de educación como covariables.

Elementos específicos de cada estudio se aclaran en los artículos anexos.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

Los resultados de este trabajo están expuestos en los artículos publicados anexos. Sin embargo, los principales resultados para cada objetivo se explicarán en esta sección.

4.1 ¿LA FUNCIÓN Y AUTOINMUNIDAD TIROIDEAS TIENEN INFLUENCIA SOBRE EL PERFIL CLÍNICO EN PACIENTES AFECTOS DE UNA PSICOSIS AFECTIVA?

Las características clínicas de la muestra según los grupos de autoinmunidad tiroidea se describen en la Tabla 1. No existen diferencias significativas en las variables clínicas entre los grupos. Aunque el subgrupo TG-Abs+ incluyó más pacientes mujeres, no hubo diferencias significativas en las características clínicas de los grupos según autoinmunidad tiroidea.

No encontramos una asociación entre variables clínicas (Young, Hamilton, CGI) y niveles plasmáticos de TSH y T4L.

	All patients N=77	TGAbs + N=28	TGAbs - N=49	Test statistic ^a	p Value	TPOAbs+ N=30	TPOAbs- N=47	Test statistic ^a	p Value
Male gender	32(41.6%)	7(25%)	25(51.0%)	4.967	0.026	11(36.7%)	21(44.7%)	0.484	0.487
Age	45.1(16.2)	47.3(17.7)	43.8(15.3)	-0.895	0.374	45.3(17.0)	45.0(15.8)	-0.087	0.931
Age of onset	31.4(12.0)	32.6(13.5)	30.7 (11.2)	-0.648	0.519	31.2(11.3)	31.5(12.5)	-0.098	0.923
Index episode ^b									
Manic episode	64(83.1%)	23(82.1%)	41(83.6%)	1.182	0.554	23(76.6%)	41(87.2%)	1.629	0.443
Mixed episode	13(16.9%)	5(17.9%)	8(16.3%)			7(23.3%)	6(12.8%)		
Drug abuse/dependence									
Cannabis	19(24.7%)	5(17.9%)	14(28.6%)	1.100	0.294	10(33.3%)	9(19.1%)	1.982	0.159
Alcohol	19(24.7%)	7(25.0%)	12(24.5%)	0.002	0.960	8(26.7%)	11(23.4%)	0.105	0.746
Cocaine	9(11.7%)	3(10.7%)	6(12.2%)	0.040	0.841	6(20.0%)	3(6.4%)	3.289	0.142
YMRS at admission	26.1(8.0)	25.5(8.7)	26.5 (7.6)	0.508	0.613	25.7(11.3)	26.4(8.1)	0.393	0.695
YMRS at discharge	7.1(4.2)	6.6(4.7)	7.4(3.9)	0.708	0.481	6.3(3.2)	7.6(4.7)	1.449	0.152
GAF at admission	34.5(10.0)	34.8(9.5)	34.3(10.4)	-0.200	0.842	33.8(10.4)	35.0(9.8)	0.484	0.630
GAF at discharge	67.6(7.9)	68.0(8.6)	67.3(7.5)	-0.365	0.716	68.0(8.8)	67.3(7.3)	-0.354	0.724
Days of hospitalization	20.1(9.7)	20.3(8.4)	20.0(10.4)	-0.112	0.911	19.9(9.5)	20.2(9.9)	0.136	0.893
TSH Levels (μU/mL)	1.9(1.2)	2.0(1.1)	1.9(1.2)	-0.415	0.679	1.8(1.0)	2.0(1.3)	0.822	0.414
Free-thyroxine levels (ng/dL)	1.2(0.2)	1.3(0.2)	1.2(0.2)	1.015	0.317	1.3(0.2)	1.2(0.2)	0.003	0.958
Follow-up study									
L-T4 treatment	4(5.2%)	2(7.1%)	2(4.1%)	0.339	0.560	0(0%)	4(8.5%)	2.693	0.101
Treatment with mood stabilizers									
Lithium	43(55.8%)	13(46.4%)	30(61.2%)	1.582	0.208	16(53.3%)	27(57.4%)	0.126	0.723
Valproate	25(32.5%)	8(28.6%)	17(34.7%)	0.305	0.581	11(36.7%)	14 (29.8%)	0.395	0.530
Others	19(24.7%)	6(21.4%)	13(26.5%)	0.250	0.617	9(30.0%)	10(21.3%)	0.750	0.387
Poor treatment adherence	35(46.1%)	10(37.0%)	25(51.0%)	1.370	0.242	17(56.7%)	18(39.1%)	2.248	0.134
Readmission	24(31.2%)	4(14.3%)	20(40.8%)	5.846	0.016	12(40.0%)	12(25.5%)	1.787	0.181

Data are mean (S.D.) or N (%).

Abbreviations:

L-T4=Levothyroxine; GAF=Global Assessment of Function; TSH=Thyroid Stimulating Hormone; TPO-Abs=Thyroid-Peroxidase antibodies, YMRS=Young Mania Rating Scale.

^a T test (for comparison of continuous data) or Chi-square (for comparison of categorical data) are shown.

^b The hospitalization prior to the follow-up study was considered the index episode.

Tabla 1. Características clínicas de la muestra según perfil de autoinmunidad tiroidea

4.2 ¿Y EN PACIENTES AFECTOS DE UNA PSICOSIS TEMPRANA?

No encontramos diferencias significativas en cuanto a función tiroidea (TSH ni T4) ni a autoinmunidad tiroidea (TG-Abs ni TPO-Abs) entre pacientes psicóticos y controles.

En el grupo de pacientes, ni las hormonas del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides ni la autoinmunidad tiroidea (TG-Abs y TPO-Abs) se asociaron con la gravedad de los síntomas psicóticos (subpuntuaciones positivas, negativas o generales de la PANSS), síntomas depresivos o funcionalidad global (puntuación GAF).

4.3 ¿LA FUNCIÓN Y AUTOINMUNIDAD TIROIDEAS TIENEN INFLUENCIA SOBRE LA TASA DE RECAÍDAS EN PACIENTES AFECTOS DE UNA PSICOSIS AFECTIVA?

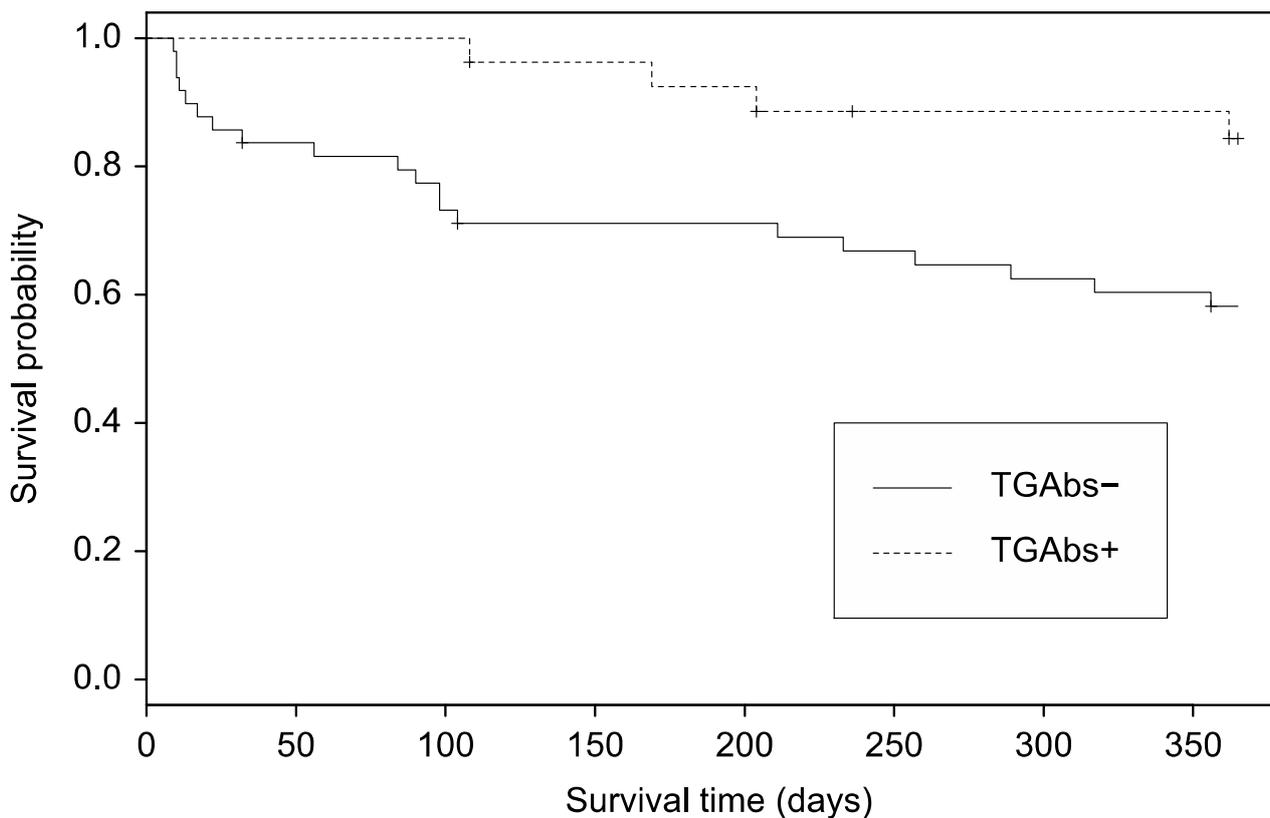
La tasa de reingreso tras un año de seguimiento fue significativamente menor en los pacientes con anticuerpos TG positivos.

No se encontraron diferencias en el riesgo de reingreso entre grupos TPO-Abs+ vs TPO-Abs-.

Después de controlar por las covariables, encontramos que los sujetos con TG-Abs+ tenían 3.7 veces ($1/OR = 1/0.27$) menos probabilidades de ser ingresados durante el período de seguimiento que aquellos con TG-Abs-.

La media (desviación estándar) de los niveles de TSH y T4 libre fueron 2,04(1.26) y 1.23(0.25), respectivamente, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de T4 o TSH entre grupos de autoinmunidad tiroidea.

Figura 1. Tiempo hasta reingreso basado en perfil de TG-Abs



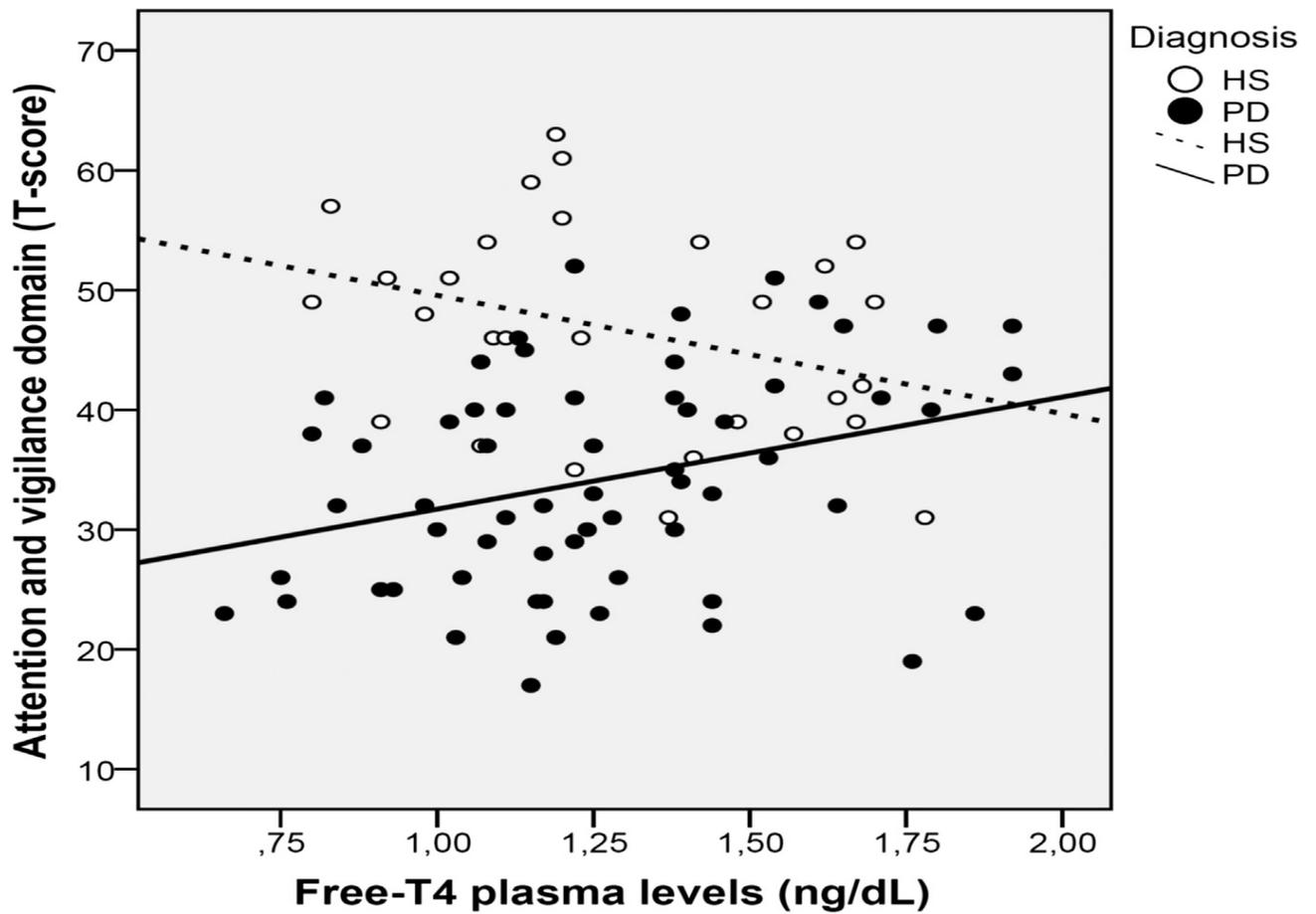
4.4 ¿LA FUNCIÓN Y AUTOINMUNIDAD TIROIDEAS PUEDEN MODULAR LAS FUNCIONES COGNITIVAS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE UNA PSICOSIS INCIPIENTE?

No se encontró una asociación entre anticuerpos antitiroideos positivos y el funcionamiento cognitivo (MCCB) en los controles sanos ni entre los pacientes con una psicosis temprana.

En el análisis de correlación para explorar la asociación entre los dominios cognitivos de la MCCB y niveles de la hormona tiroidea, no observamos una asociación entre los niveles de TSH o T4 en controles sanos.

Sin embargo, en los pacientes psicóticos, los niveles de T4L (pero no de TSH) se asociaron con un mejor rendimiento cognitivo en la atención/vigilancia ($r = 0,32$, $p = 0,013$) y la cognición en general ($r = 0,29$, $p = 0,032$).

Figura 2. Relación entre niveles de T4L y dominio de atención/vigilancia.



ESTUDIO LONGITUDINAL:

Los pacientes con un PEP tenían niveles de educación más bajos y reportaron mayor consumo de cannabis y tabaco que los sujetos sanos.

No se encontraron diferencias en función tiroidea (TSH y niveles de T4L) entre los pacientes y SS. Todos los pacientes y los SS mostraron niveles de TSH por debajo de 10 y los niveles de T4L dentro del rango normal (entre 0,7 y 2ng/dL).

En cuanto a las pruebas cognitivas de la MCCB, los pacientes mostraron un peor rendimiento cognitivo en todas las tareas cognitivas con respecto a los controles.

En la comparación de los pacientes PEP por grupos de función tiroidea por cuartiles (Q1 vs Q2-Q3 vs Q4), no hubo diferencias significativas en las variables sociodemográficas (edad, sexo, nivel educativo) o clínicas de referencia (puntuaciones PANSS, CDSS, dosis de antipsicóticos, consumo de tabaco, cannabis o alcohol).

Sin embargo, se observan diferencias significativas en los cambios cognitivos con el tiempo en tareas de atención.

Tabla 2. Cambios prospectivos en los tests cognitivos. Relación con T4L basal

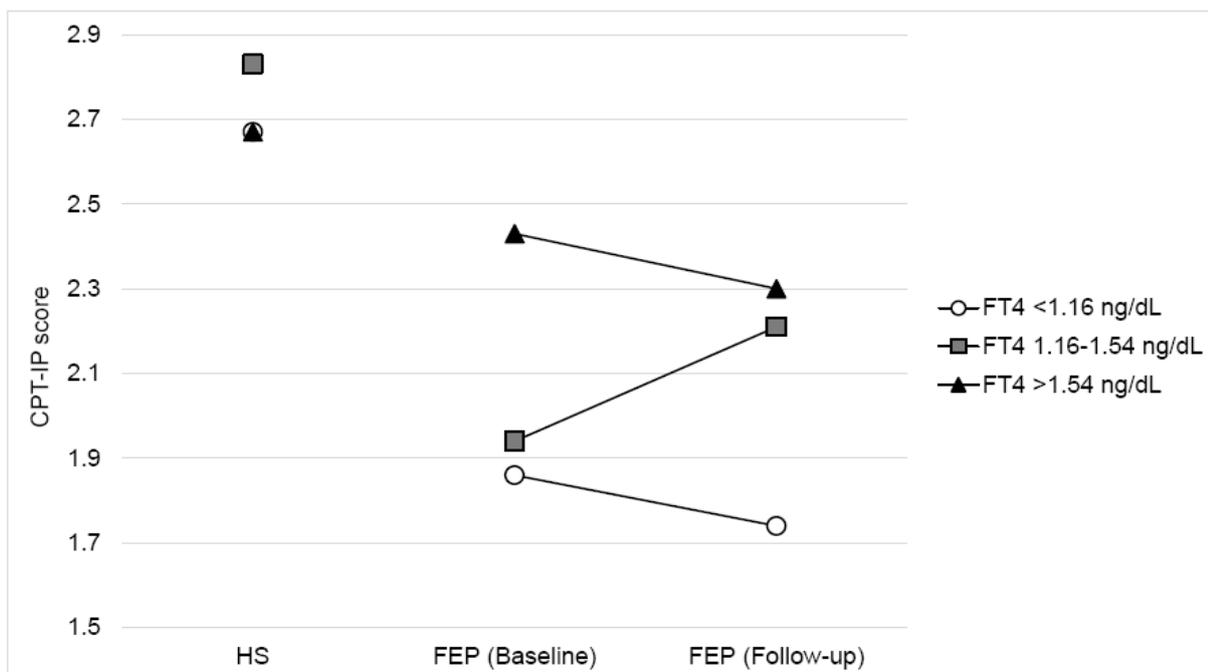
	Baseline			Follow-up (12 months)			Between subjects effects	Within subjects effects	
	Q1	Q2-Q3	Q4	Q1	Q2-Q3	Q4	Thyroid group (P value)	Visit (P value)	Visit x thyroid group interaction (P value)
	FT4 <1.15 ng/dL	FT4 1.16-1.54 ng/dL	FT4>1.54 ng/dL	FT4 <1.15 ng/dL	FT4 1.16-1.54 ng/dL	FT4>1.54 ng/dL			
Speed of processing									
BACS-SC	44.3 (10.0)	43.1 (13.2)	52.3 (11.6)	44.4 (12.4)	46.3 (12.1)	54.9 (10.5)	0.592	0.343	0.646
Category fluency: animal naming	16.4 (5.0)	17.1 (3.2)	20.1 (4.9)	17.1 (5.8)	18.1 (3.8)	19.5 (5.3)	0.578	0.488	0.554
Trail Making Test, Part A (seconds) [†]	37.9 (16.5)	43.6 (23.1)	29.0 (7.9)	31.3 (13.4)	37.7 (17.0)	24.9 (7.0)	0.283	0.107	0.819
Attention and Vigilance									
CPT-IP	1.87 (0.74)	1.93 (0.65)	2.43 (0.73)	1.74 (0.71)	2.21 (0.85)	2.3 (1.0)	0.635	0.235	0.039
Working memory									
WMS-III Spatial Span	14.5 (3.2)	12.9 (2.9)	15.6 (2.2)	14.9 (2.6)	14.7 (3.7)	15.9 (2.5)	0.436	0.508	0.215
Letter-Number Span	12.5 (2.3)	11.1 (2.2)	12.7 (1.5)	11.1 (1.7)	11.8 (3.8)	12.6 (1.5)	0.897	0.106	0.144
Verbal learning									
HVLT-R	20.6 (4.5)	20.3 (3.6)	24.9 (5.5)	21.5 (4.7)	22.2 (5.1)	26.8 (3.2)	0.185	0.640	0.874
Visual learning									
BVMT-R	22.7 (3.5)	19.5 (6.2)	23.5 (7.0)	26.3 (5.7)	24.2 (7.1)	25.9 (7.1)	0.474	0.429	0.860
Reasoning and problem solving									
NAB Mazes	22.4 (4.2)	18.4 (5.3)	19.1 (5.3)	20.9 (4.6)	19.7 (5.4)	21.1 (6.4)	0.492	0.439	0.245
Social Cognition									
MSCEIT: Managing Emotions	82.1 (10.8)	85.8 (8.9)	90.6 (11.4)	82.1 (9.9)	85.5 (9.6)	91.7 (9.7)	0.476	0.796	0.970

†For all cognitive tests, higher scores reflect better cognitive performance, with the exception of the Trail Making Test. As this test is measured in seconds, lower scores reflect better cognitive performance.

Abbreviation: Q= Quartile; FT4= Free thyroxine; BACS-SC= Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia-Symbol Coding; CPT-IP= Continuous Performance Test-Identical Pairs; WMS-III= Wechsler Memory Scale – 3rd Edition; HVLT-R= Hopkins Verbal Learning Test-Revised; BVMT-R= Brief Visuospatial Memory Test-Revised; NAB= Neuropsychological Assessment Battery; MSCEIT= Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test.

En el ANOVA para medidas repetidas, se ha encontrado una interacción significativa entre grupo de tiroides y visita. En particular, hubo un patrón diferente en los cambios cognitivos longitudinales sobre el Continuous Performance Test-Pares Idénticos (CPT-PI, una tarea cognitiva que evalúa la atención y vigilancia) entre los grupos según función tiroidea. Esta interacción se describe mejor en la figura siguiente, que también muestra las puntuaciones CPT-PI basales en SS.

Figura 3. Cambios longitudinales en CPT-IP según T4L en pacientes. Puntuaciones CPT-PI basales en SS.



En sujetos sanos, las puntuaciones CPT-PI fueron similares entre los pacientes con diferentes niveles de T4L. Sin embargo, en pacientes PEP, aquellos con mayores niveles de T4L (Q4) muestran un mejor rendimiento cognitivo inicial en el CPT-IP que los otros dos grupos (Q1 y Q2-Q3).

Por otra parte, en relación a los cambios cognitivos longitudinales, se observó un patrón en forma de U, pacientes PEP de los cuartiles intermedios (Q2-Q3) mostraron mejoras en la atención un año más tarde, mientras que los dos cuartiles extremos (Q1 y Q4) mostraron un empeoramiento de la atención en el tiempo.

Como los pacientes con menor T4L (Q1) tuvieron una atención más pobre al inicio del estudio, este grupo mostró un peor pronóstico en términos de rendimiento en atención.

4.5 ¿ESTA MODULACIÓN SOBRE LAS FUNCIONES COGNITIVAS EN LOS PACIENTES AFECTOS DE UNA PSICOSIS INCIPIENTE SERÁ DIFERENTE EN PACIENTES AFECTOS DE PSICOSIS AFECTIVAS Y NO AFECTIVAS?

Una vez definidos los subgrupos diagnósticos (psicosis afectivas, psicosis no afectivas y psicosis no especificadas), los sujetos con psicosis afectiva mostraron niveles de T4L más altos (1,43 ng/dl [0,36]) que aquellos con una psicosis no especificada (1,28 ng/dl [0,26]) o psicosis no afectivas (1,27 ng/dl [0,30]). En el análisis ANOVA, estas diferencias fueron significativas ($F=5,38$, $p=0,024$, $\eta^2=0,08$). Comparaciones post hoc mostraron diferencias significativas entre psicosis afectivas y la psicosis no afectivas (p ajustado por Bonferroni = 0,046).

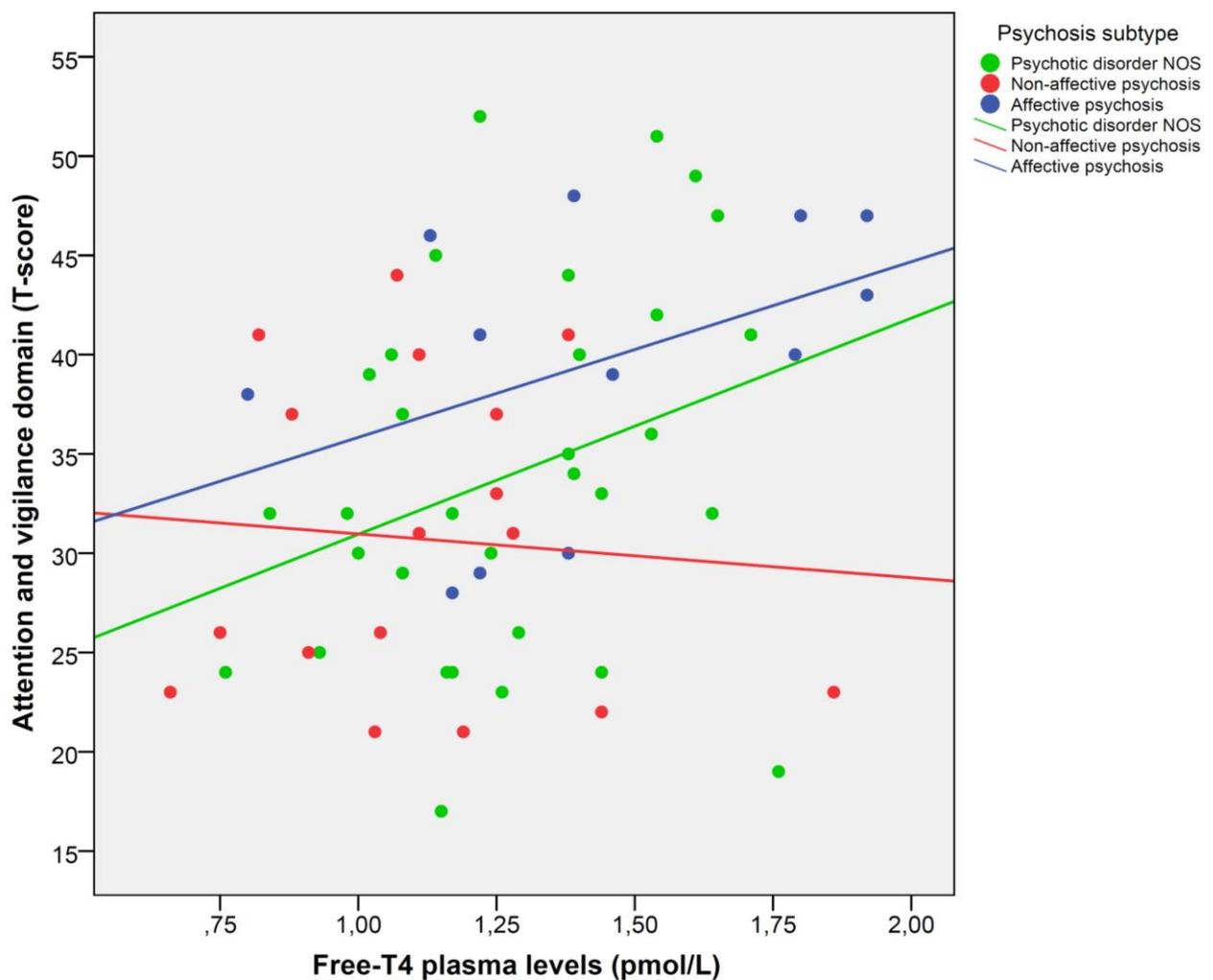
No se encontraron diferencias significativas en los niveles de TSH o autoinmunidad tiroidea entre los grupos según diagnóstico.

En cuanto al dominio de atención/vigilancia, se observó un mejor perfil cognitivo en el grupo afectivo (40,8 [8,0]) que en la psicosis no especificada (35,3 [10,5]) o psicosis no afectivas (30,9 [7,8]). Estas diferencias fueron

significativas en el análisis ANOVA ($F = 6,94$, $p = 0,011$, $\eta^2 = 0,09$). Comparaciones post hoc fueron significativas para las psicosis afectivas frente a los grupos de psicosis no afectivas (p ajustado x Bonferroni = 0,017).

La relación positiva entre los niveles de T4L y el desempeño de atención/vigilancia observada en ambos subgrupos psicosis afectivas y psicosis no especificada, no se observó en los sujetos con una psicosis no afectiva.

Figura 4. Relación entre niveles de T4L y dominio de atención/vigilancia según grupos diagnósticos



DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

En este trabajo de Tesis hemos realizado un estudio con la intención de aclarar el efecto del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides sobre los Trastornos psicóticos, principalmente en su vertiente más clínica; sobre los síntomas de la enfermedad, sobre el pronóstico y la evolución de la misma y sobre la funcionalidad cognitiva de los pacientes afectados de estos trastornos.

5.1 FUNCIÓN Y AUTOINMUNIDAD TIROIDEAS Y PERFIL CLÍNICO EN PSICOSIS AFECTIVA.

En nuestra muestra no hemos encontrado diferencias en las características clínicas, severidad de los síntomas, dependiendo del perfil tiroideo de los pacientes afectados de un trastorno psicótico.

Los estudios previos al respecto, en muchas ocasiones, son contradictorios y no muestran claras diferencias clínicas. Sin embargo, parece bastante estudiado que los pacientes con formas más graves de los trastornos afectivos, como son los pacientes con una evolución hacia la ciclación rápida, presentan alteraciones tiroideas con mayor frecuencia.

Se han reportado tasas elevadas de TPO-Abs y todo tipo de alteraciones del eje HPT (hipotiroidismo clínico o subclínico, respuestas exageradas de TSH a la TRH) relacionadas con el curso de ciclación rápida del TB (Gyulai et al., 2003), sin embargo la mayor parte de estos estudios presentan importantes problemas metodológicos. Esto ha conllevado una duda razonable al respecto. Los estados mixtos también se han asociado con una reducción de la función tiroidea en algunos estudios.

Otros han informado de que los pacientes con estados mixtos tienen mayores tasas de TPO-Abs, aparentemente sin relación con el tratamiento con litio.

5.2 FUNCIÓN Y AUTOINMUNIDAD TIROIDEAS, INFLUENCIA SOBRE LA TASA DE RECAÍDAS EN PSICOSIS AFECTIVA

Exploramos riesgo de rehospitalización en un período de 1 año de seguimiento después del alta por un episodio maníaco o mixto en pacientes con TB en base a su perfil tiroideo autoinmune. Cataluña no es considerada una región deficiencia de yodo, y los estudios epidemiológicos anteriores sugieren que la ingesta de yodo no influye en el desarrollo de la disfunción tiroidea o autoinmunidad tiroidea en esta población (Lucas et al. , 2010).

Encontramos que la presencia de TG-Abs (pero no TPO-Abs) se relacionó con un menor riesgo de reingreso durante este período de seguimiento y un tiempo mayor hasta la rehospitalización. Esta asociación fue significativa incluso después de controlar por género, edad, gravedad de episodio índice, función tiroidea (TSH), duración del ingreso, tratamiento con litio, consumo de sustancias y adherencia al tratamiento.

Los estados TG-Abs+ y TPO-Abs+ fueron definidos seleccionando el tercil más alto de la distribución, por lo tanto, la tasas de TG-Abs y TPO-Abs reflejan un tercio de la muestra.

El riesgo de rehospitalización es una de las muchas dimensiones del pronóstico y la evolución de la enfermedad en el TB. En nuestra muestra, el 31,2% de los pacientes reingresaron durante el período de seguimiento de 1 año. Esta tasa es consistente con la observada en estudios anteriores (Dickson y Kendell , 1986; Strober et al ., 1990; Perlick et al. , 1999).

En el estudio de Abulseoud et al., encontraron que pacientes hombres con niveles elevados de T4L presentaban una mejor respuesta a tratamiento antidepresivo y estancias hospitalarias menores (Abulseoud et al. 2007).

Cole et al. encontraron que valores menores de T4L y más altos de TSH se asociaron con una peor respuesta durante la fase inicial del tratamiento (Cole et al., 2002).

Las tasas de reingreso pueden depender de varios factores, incluyendo las características clínicas tales como la gravedad del episodio, el consumo de sustancias , o condiciones socio-económicas (Harris et al., 1986; Surber et al., 1987).

Nos hemos centrado en el riesgo de reingreso como un marcador de peor pronóstico. Sin embargo, el reingreso no es el efecto directo de la recaída, ya que la recaída no siempre conduce a la hospitalización. Episodios menos severos pueden ser controlados de forma ambulatoria y también pueden influir en la evolución global de la enfermedad en pacientes con TB (Kessing et al., 1998) .

En nuestra muestra, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en función de la autoinmunidad tiroidea en términos de severidad, el consumo de sustancias o funcionalidad global.

Encontramos una mayor prevalencia de TG-Abs (pero no de TPO -Abs) entre las mujeres. De hecho, estudios previos muestran un mayor riesgo de autoinmunidad tiroidea en mujeres (Vanderpump, 2011). Por esta razón, ajustamos por sexo en el análisis multivariante (regresión de Cox). Sin embargo, no observamos un mayor nivel de TPO-Abs en pacientes de sexo femenino.

Los pacientes tratados con estabilizadores del ánimo distintos a litio o valproato durante el seguimiento también presentaron un mayor riesgo de rehospitalización. Estos datos son concordantes con otros estudios que muestran que el litio y el valproato son los tratamientos más eficaces para la prevención de recaídas en pacientes con TB y son el tratamiento recomendado por la mayoría guías de práctica clínica.

Otros estabilizadores del ánimo normalmente se añaden para los pacientes que no responden a litio o valproato (Patel et al., 2005). En nuestra muestra, el uso de otros estabilizadores podría explicarse por una mayor gravedad de la enfermedad, la resistencia a la terapia convencional y un mayor riesgo de recaída.

La mayoría de los estudios anteriores respecto a la autoinmunidad tiroidea y las psicosis afectivas han evaluado sólo TPO-Abs. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio en explorar si el perfil autoinmune de tiroides está asociado con una evolución diferente, medida por el reingreso, y diferenciar entre el papel potencial de los TG-Abs y TPO-Abs.

¿Por qué los pacientes TG-Abs+ muestran un mejor pronóstico relacionado con el riesgo de reingreso que los pacientes TG-Abs-?

Aunque de forma especulativa, puede ser que existan diferencias en la atención ambulatoria recibida según el estado autoinmune del tiroides de los pacientes. Los pacientes con una tiroiditis detectada pueden recibir más cuidados con más consultas no psiquiátricas (por ejemplo endocrinología o profesionales de primaria) o monitorización clínica más cercana por los psiquiatras, mejorando así el control de la enfermedad.

Un seguimiento ambulatorio pobre es un factor de riesgo importante para el reingreso para todos los pacientes con trastornos psicóticos y afectivos

(Marken et al., 1992 ; Nelson et al. , 2000). Una atención ambulatoria más intensiva por psiquiatras o médicos generales puede ser un factor preventivo de hospitalización psiquiátrica entre los paciente con TB.

Adicionalmente, la detección de TG-Abs puede llevar a los pacientes a reconocer mejor la gravedad de su enfermedad psiquiátrica, lo que podría aumentar las tasas globales de cumplimiento de la medicación. En nuestra muestra, observamos una adherencia adecuada al tratamiento en el 63% de TG- Abs+ los pacientes y en el 49% de las personas sin TG-Abs, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

La elevación de los títulos de TG-Abs puede servir como biomarcador útil en el TB con un menor riesgo de rehospitalización. La elevada prevalencia de la autoinmunidad tiroidea en el TB, la relación entre autoinmunidad tiroidea y fallo tiroideo y la vinculación de la hipofunción del tiroides y los síntomas afectivos en TB son razones de peso para la normalización de la evaluación inmunológica en pacientes con trastorno bipolar, que incluye una determinación de niveles de ambos anticuerpos (TG-Abs y TPO-Abs).

Limitaciones:

Hemos estudiado un subgrupo de pacientes muy concreto, pacientes que han sido ingresados en un hospital de tercer nivel. A pesar de que se podría argumentar que nuestra muestra es relativamente homogénea en términos de severidad (todos los pacientes requirieron hospitalización), existe una limitación cuando intentamos hacer una generalización a toda la población de pacientes con TB.

Por otro lado, no hemos evaluado episodios de recaída que no requirieron ingreso psiquiátrico y como ya hemos explicado previamente

sabemos que recaídas menos graves, que no hayan requerido ingreso hospitalario, podrían tener una cierta influencia sobre la evolución de la enfermedad. Se deben realizar más estudios para determinar si la rehospitalización es un marcador fiable del pronóstico.

Otra limitación fue el hecho de no controlar por la historia familiar de trastorno bipolar, que podría tener un efecto sobre el riesgo de reingreso.

5.3 FUNCIÓN AUTOINMUNIDAD TIROIDEAS, MODULACIÓN DE FUNCIONES COGNITIVAS EN PSICOSIS INCIPIENTE

Nuestro estudio sugiere que diferencias sutiles en los niveles de T4L normales pueden influir sobre el control adecuado de la atención en pacientes afectados de un psicosis en fase inicial. Esta relación no se muestra en controles sanos. Tampoco se observó una asociación entre la autoinmunidad tiroidea y el rendimiento cognitivo.

Los estudios realizados sobre cognición y función tiroidea son muy escasos y han encontrado resultados contradictorios. Tanto los niveles de TSH como T4L han sido asociados con un mejor aprendizaje verbal y memoria en ancianos (Wahlin et al., 1998). Otro estudio informó que los niveles altos (pero dentro de rango de normalidad) de T3 se asociaron con resultados pobres en las pruebas de función ejecutiva y velocidad de procesamiento en mujeres sanas, los niveles de T4L no se asociaron con una peor la cognición (Ewins et al., 1991).

En nuestra muestra, el aumento de los niveles de T4L se asociaron con un mejor rendimiento cognitivo en el dominio de la atención/vigilancia, en

pacientes psicóticos. Esta relación fue independiente del uso de sustancias, gravedad de la enfermedad o tratamiento psicofarmacológico. Este es un hallazgo nuevo e interesante que sugiere la importancia de T4L en el rendimiento de la atención y vigilancia en estos pacientes.

Los múltiples mecanismos de acción de hormonas tiroideas en la cognición aún no se entienden completamente. Las hormonas tiroideas tienen un papel crucial en el proceso de formación neuronal, interacciones célula-célula, y están asociados con la polimerización de astrocitos, que como ya se ha comentado previamente en detalle tienen un efecto muy importante sobre la cognición.

Nuestro estudio abre una nueva dirección de estudios posteriores sobre la acción de las hormonas tiroideas en el funcionamiento, la morfología y la cantidad de los astrocitos en pacientes psicóticos. Esto podría arrojar luz sobre la etiología del deterioro cognitivo en los trastornos psicóticos.

Aunque nuestro estudio sugiere que las hormonas tiroideas pueden modular el funcionamiento cognitivo en las psicosis tempranas, no observamos una asociación entre autoinmunidad tiroidea y el rendimiento cognitivo. Nuestros resultados difieren de los de otros estudios, que muestran funciones ejecutivas más pobres en pacientes con aumento de TPO-Abs (Grigorova y Sherwin, 2012). Sin embargo, estos estudios no se han realizado en sujetos con un trastorno psicótico. Serían necesarios más estudios en grupo concreto de pacientes antes de sacar conclusiones definitivas.

En cuanto a las funciones cognitivas, los pacientes con un primer episodio psicótico tenían peores resultados en todos los ámbitos de la MCCB que los sujetos sanos, incluso después de controlar por edad, sexo, consumo de sustancias y nivel educativo. Estos resultados apoyan datos previos sobre la

teoría de que el deterioro cognitivo en pacientes con psicosis (Bilder et al., 2000) está presente en el inicio de la enfermedad (Davidson et al, 1999;.. Reichenberg et al, 2005) y es un importante determinante de la funcionalidad (Green, 1996).

La MCCB es un instrumento ampliamente utilizado para la evaluación neurocognitiva de los trastornos psicóticos y ha demostrado una excelente fiabilidad para la evaluación del deterioro cognitivo en la esquizofrenia (Buchanan et al., 2010) y el trastorno bipolar (Burdick et al., 2011). McCleery et al. demostraron que el deterioro en todos los dominios la MCCB se observó tanto en los pacientes con una psicosis en fase inicial como en los pacientes con esquizofrenia crónica (McCleery et al., 2014).

En nuestro estudio longitudinal encontramos que los niveles de T4L bajos están asociados con un peor rendimiento en atención en la evaluación inicial, y con un empeoramiento progresivo durante el seguimiento al año. Hasta donde sabemos, el nuestro es el primer estudio prospectivo sobre el efecto de la función tiroidea en los cambios cognitivos con el tiempo en pacientes PEP .

En nuestro estudio el deterioro cognitivo es evidente en el dominio de atención y vigilancia, sabemos que este dominio cognitivo es un factor básico de predicción de la recuperación funcional en primeros episodios de esquizofrenia (Torgalsbøen et al., 2014).

Los niveles de T4L parecieron modular el funcionamiento cognitivo en pacientes con una psicosis temprana pero no en sujetos sanos. Curiosamente, la relación entre los niveles de T4L y los cambios cognitivos mostró un patrón en forma de U (los valores más altos y más bajos de T4L se asociaron con un

empeoramiento de la atención al año de seguimiento, mientras que los valores de T4L medios se asociaron con una mejoría).

Las personas con niveles de T4L más bajos tenían un peor pronóstico en cuanto a las capacidades cognitivas ya que fueron el grupo con peor funcionamiento basal y al año.

Proponemos una nueva línea de estudio en este campo para aclarar si el tratamiento con hormonas tiroideas puede prevenir el empeoramiento cognitivo en el desempeño de la atención con el tiempo en pacientes psicóticos. Este hallazgo podría suponer una nueva estrategia terapéutica que nos permitiría influir de forma eficaz sobre el pronóstico de las psicosis y con ello la funcionalidad y la calidad de vida de nuestros pacientes.

Limitaciones:

En nuestro estudio longitudinal no realizamos seguimiento a los sujetos sanos, por lo que sólo pudimos hacer la comparación entre sujetos sanos y PEP en el momento basal.

En segundo lugar, no medimos los niveles de T3 en plasma, que puede influir en el rendimiento cognitivo. De hecho, la acción de la hormona tiroidea se ejerce principalmente a través de la regulación de la expresión génica mediante la unión de T3 a los receptores nucleares (Morte y Bernal , 2014). La T3 cerebral tiene un doble origen, una fracción proviene directamente de la circulación y otra es producida localmente a partir de T4 en los astrocitos. La T4L no es un marcador del todo fiable de las concentraciones de T3 cerebro, y es posible que los pacientes psicóticos tengan una T3 cerebral relativamente deficiente. Sin embargo, a pesar de que la T3 tiene acciones genómicas en el

cerebro, la T4 también contribuye al desarrollo cerebral por medio de acciones no genómicas (Leonard , 2008). Por otra parte, T4 y T3 inversa (pero no T3) participan en la polimerización de la actina, un proceso que es esencial para la regulación de la migración celular neural.

Por último, no se evaluaron los síntomas maníacos con una escala específica (por ejemplo, Young Mania Rating Escala). Con el fin de resolver esta limitación y explorar asociaciones con síntomas afectivos de la PANSS, utilizamos un modelo consensuado de cinco factores que incluye dos factores relacionados con los síntomas afectivos ('excitado' y 'deprimido') (Wallwork et al, 2012).

5.4 DIFERENCIAS EN LA MODULACIÓN DE FUNCIONES COGNITIVAS EN PSICOSIS AFECTIVAS Y NO AFECTIVAS INCIPIENTES

Niveles de T4L mas elevados, aunque dentro de rango de normalidad, han resultado asociados con un mejor rendimiento en las pruebas que exploran las funciones de atención y vigilancia en nuestro estudio. Esta asociación es más evidente en los sujetos con un diagnóstico de psicosis afectiva.

Sujetos diagnosticados de trastorno bipolar o trastorno esquizoafectivo (psicosis afectivas) mostraron niveles de T4L más altos que los que tienen una psicosis no especificada, trastorno esquizofreniforme o esquizofrenia (psicosis no afectivas).

Estos resultados están de acuerdo con los estudios clásicos por Banki et al., y Demilio que ya informan sobre las diferencias en la función del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides entre los trastornos afectivos (trastorno bipolar y depresión unipolar) y la esquizofrenia (Banki et al, 1984;. DeMilio, 1984).

La relación positiva entre T4L y el rendimiento en atención/vigilancia en sujetos con una psicosis incipiente fue más evidente en el subgrupo de los pacientes con psicosis afectivas y psicosis no especificadas.

En los sujetos con el diagnóstico de Esquizofrenia no se encontró la asociación entre niveles T4L y el dominio de atención/vigilancia. Este hecho podría indicar que el papel de las hormonas tiroideas es diferente según la expresión clínica del trastorno psicótico (esquizofrenia vs. psicosis afectivas).

Estos resultados son muy novedosos, sería necesario replicarlos en otras poblaciones así como estudios para investigar la mecánica molecular de las vías hormonales tiroideas y su afectación en el funcionamiento del cerebro. Esto nos llevaría a una mejor comprensión de la relación entre niveles de T4L y un mejor rendimiento cognitivo en sujetos con psicosis temprana y nos ayudaría a esclarecer el porqué de la diferente afectación según los grupos diagnósticos.

Limitaciones:

El relativamente pequeño tamaño de la muestra y la comparación por subgrupos (psicosis afectiva, no afectiva psicosis y psicosis no especificadas) de esta relación entre las hormonas tiroideas y la cognición limitó el poder estadístico, especialmente en el subgrupo de psicosis afectiva (n = 13). Debido a que no existen estudios anteriores que aborden este tema en la literatura, se necesitan más investigaciones al respecto para validar nuestros resultados y verificar nuestra hipótesis.

CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

La función y autoinmunidad tiroideas no se asocian con la gravedad de síntomas maníacos o psicóticos en paciente con TB o psicosis tempranas.

Los TG-Abs (pero no TPO-Abs) se asocian con un menor riesgo de rehospitalización en pacientes bipolares después de un ingreso por episodio maniaco o mixto.

Niveles más altos de T4L, dentro de rango de normalidad, se asocian con un mejor rendimiento en la atención y vigilancia en pacientes afectados de una psicosis temprana.

La autoinmunidad tiroidea no parece afectar de la misma manera al rendimiento cognitivo.

Los niveles de T4L se asocian a cambios longitudinales en el rendimiento en atención y vigilancia al año, niveles extremos de T4L (aunque dentro de normalidad) se asocian con un empeoramiento en este dominio cognitivo.

La asociación entre T4L y habilidades cognitivas es más evidente en los paciente afectados de psicosis afectivas (trastorno bipolar o trastorno esquizoafectivo) en el dominio de atención y vigilancia.

REFERENCIAS

7. REFERENCIAS

- Abulseoud O, Sane N, Cozzolino A, Kiriakos L, Mehra V, Gitlin M, Masseling S, Whybrow P, Altshuler LL, Mintz J, Frye MA. Free T4 index and clinical outcome in patients with depression. *J Affect Disord.* 2007 Jun;100(1-3):271-7.
- Addington, D., Addington, J., Schissel, B., 1990. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr. Res.* 3, 247–251.
- Azorin, J.M., Findling, R.L., 2007. Valproate use in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Drugs* 21 (12), 1019–1033.
- Azorin, J.M., Kaladjian, A., Adida, M., Hantouche, E.G., Hameg, A., Lancrenon, S., Akiskal, H.S., 2008. Factors associated with rapid cycling in bipolar I manic patients: findings from a French national study. *CNS Spectrums* 13 (9), 780–787.
- Banki, C.M., Arato, M., Papp, Z., 1984. Thyroid stimulation test in healthy subjects and psychiatric patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 70, 295–303.
- Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC (2008): The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *J Neuroendocrinol* 20:1101-1114.
- Bauer MS, Whybrow PC, Winokur A (1990): Rapid cycling bipolar affective disorder. I. Association with grade I hypothyroidism. *Arch Gen Psychiatry* 47:427-432.
- Baumgartner A, von Stuckrad M, Müller-Oerlinghausen B, Gräf KJ, Kürten I. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients maintained on lithium prophylaxis for years: high triiodothyronine serum concentrations are correlated to the prophylactic efficacy. *J Affect Disord.* 1995 Jun 8;34(3):211-8.
- Bernstein HG, Steiner J, Guest PC, Dobrowolny H, Bogerts B. Glial cells as key players in schizophrenia pathology: recent insights and concepts of therapy. *Schizophr Res.* 2015 Jan;161(1):4-18. doi: 10.1016/j.schres.2014.03.035. Epub 2014 Jun 16.
- Bilder, R.M., Goldman, R.S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J.A., Pappadopulos, E., Willson, D.F., Alvir, J.M., Woerner, M.G., Geisler, S., Kane, J.M., Lieberman, J.A., 2000. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am. J. Psychiatry* 157, 549–559.
- Blanchin, S., Coffin, C., Viader, F., Ruf, J., Carayon, P., Potier, F., et al., 2007. Anti-thyroperoxidase antibodies from patients with Hashimoto's encephalopathy bind to cerebellar astrocytes. *J. Neuroimmunol.* 192, 13–20.
- Buchanan, R.W., Keefe, R.S., Umbricht, D., Green, M.F., Laughren, T., Marder, S.R., 2010. The FDA-NIMH-MATRICES guidelines for clinical trial design of cognitive-

- enhancing drugs: what do we know 5 years later? *Schizophr. Bull.* 37, 1209–1217.
- Burdick, K.E., Goldberg, T.E., Cornblatt, B.A., Keefe, R.S., Gopin, C.B., Derosse, P., et al., 2011.
- Burmeister, L.A., Ganguli, M., Dodge, H.H., Toczek, T., DeKosky, S.T., Nebes, R.D., 2001. Hypothyroidism and cognition: preliminary evidence for a specific defect in memory. *Thyroid* 11, 1177–1185.
- Carta, M.G., Loviselli, A., Hardoy, M.C., Massa, S., Cadeddu, M., Sardu, C., et al., 2004. The link between thyroid autoimmunity (antithyroid peroxidase autoantibodies) with anxiety and mood disorders in the community: a field of interest for public health in the future. *BMC Psychiatry* 4, 25.
- Casanova MF, Stevens JR, Kleinman JE. Astrocytosis in the molecular layer of the dentate gyrus: a study in Alzheimer's disease and schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1990 Dec;35(2):149-66.
- Chakrabarti S. Thyroid functions and bipolar affective disorder. *J Thyroid Res.* 2011;2011:306367. doi: 10.4061/2011/306367. Epub 2011 Jul 26.
- Cleare AJ, McGregor A, Chambers SM, Dawling S, O'Keane V. Thyroxine replacement increases central 5-hydroxytryptamine activity and reduces depressive symptoms in hypothyroidism. *Neuroendocrinology.* 1996 Jul;64(1): 65-9.
- Cobo J, Giménez-Palop O, Patró E, Pérez M, Bleda F, Barbero JD, Oliva JC, Serrano R, Berlanga E, García-Parés G, Palao D. Lack of confirmation of thyroid endophenotype in Bipolar Disorder Type I and their first-degree relatives. *Psychoneuroendocrinology.* 2015 Jan;51:351-64.
- Cohen, J., Cohen, P., 1983. *Applied Multiple Regression/Correlation Analysis for the Behavioural Sciences.* Erlbaum, Hillsdale, NJ.
- Cole DP., Thase ME, Mallinger AG., Soares JC, Luther JF, Kupfer DJ, Frank E. Slower treatment response in bipolar depression predicted by lower pretreatment thyroid function. *Am J Psychiatry.* 2002 Jan;159(1):116-21.
- Davidson, M., Reichenberg, A., Rabinowitz, J., Weiser, M., Kaplan, Z., Mark, M., 1999. Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am. J. Psychiatry* 156, 1328–1335.
- DeMilio L., 1984. TRH response pattern in adolescent schizophrenic males. *Br. J. Psychiatry* 145, 649–651.
- Dickson, W.E., Kendell, R.E., 1986. Does maintenance lithium therapy prevent recurrences of mania under ordinary clinical conditions? *Psychological Medicine* 16 (3), 521–530.

- Eaton, W.W., Byrne, M., Ewald, H., Mors, O., Chen, C.Y., Agerbo, E., Mortensen, P.B., 2006. Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers. *Am. J. Psychiatry* 163, 521–528.
- Elberling, T.V., Danielsen, E.R., Rasmussen, A.K., Feldt-Rasmussen, U., Waldemar, G., Thomsen, C., 2003. Reduced myoinositol and total choline measured with cerebral MRS in acute thyrotoxic Graves' disease. *Neurology* 60, 142–145.
- Ewins, D.L., Rossor, M.N., Butler, J., Roques, P.K., Mullan, M.J., McGregor, A.M., 1991. Association between autoimmune thyroid disease and familial Alzheimer's disease. *Clin. Endocrinol.(Oxf.)* 35, 93–96.
- Fardella, C., Gloger, S., Figueroa, R., Santis, R., Gajardo, C., Salgado, C., Barroilhet, S., Foradori, A., 2000. High prevalence of thyroid abnormalities in a Chilean psychiatric outpatient population. *J. Endocrinol. Invest.* 23, 102–106.
- Frye MA, Denicoff KD, Bryan AL, Smith-Jackson EE, Ali SO, Luckenbaugh D, Leverich GS, Post RM. Association between lower serum free T4 and greater mood instability and depression in lithium-maintained bipolar patients. *Am J Psychiatry.* 1999 Dec;156(12):1909-14.
- Frye MA, Yatham L, Ketter TA, Goldberg J, Suppes T, Calabrese JR, Bowden CL, Bourne E, Bahn RS, Adams B. Depressive relapse during lithium treatment associated with increased serum thyroid-stimulating hormone: results from two placebo-controlled bipolar I maintenance studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2009 Jul;120(1):10-3.
- Gau, C.S., Chang, C.J., Tsai, F.J., Chao, P.F., Gau, S.S., 2010. Association between mood stabilizers and hypothyroidism in patients with bipolar disorders: a nested, matched case-control study. *Bipolar Disorders* 12 (3), 253–263.
- Goldberg, J.F., Harrow, M., Grossman, L.S., 1995. Course and outcome in bipolar affective disorder: a longitudinal follow-up study. *American Journal of Psychiatry* 152 (3), 379–384.
- Goodwin, G.M., Young, A.H., 2003. The British association for psychopharmacology guidelines for treatment of bipolar disorder: a summary. *Journal of Psychopharmacology* 17 (4 suppl.), 3–6.
- Green, M.F., 1996. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am. J. Psychiatry* 153, 321–330.
- Grigorova, M., Sherwin, B.B., 2012. Thyroid hormones and cognitive functioning in healthy, euthyroid women: a correlational study. *Horm. Behav.* 61, 617–622.
- Gussekloo, J., van Exel, E., de Craen, A.J., Meinders, A.E., Frolich, M., Westendorp, R.G., 2004. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 292, 2591–2599.

- Gyulai, L., Bauer, M., Bauer, M.S., Garcia-Espana, F., Cnaan, A., Whybrow, P.C., 2003. Thyroid hypofunction in patients with rapid-cycling bipolar disorder after lithium challenge. *Biological Psychiatry* 53 (10), 899–905.
- Haggerty J.J. Jr., Evans, D.L., Golden, R.N., Pedersen, C.A., Simon, J.S., Nemeroff, C.B., 1990. The presence of antithyroid antibodies in patients with affective and nonaffective psychiatric disorders. *Biol. Psychiatry* 27, 51–60.
- Haggerty J.J. Jr., Silva, S.G., Marquardt, M., Mason, G.A., Chang, H.Y., Evans, D.L., Golden, R.N., Pedersen, C., 1997. Prevalence of antithyroid antibodies in mood disorders. *Depress. Anxiety* 5, 91–96.
- Hall RC. Psychiatric effects of thyroid hormone disturbance. *Psychosomatics*.1983 Jan;24(1):7-11, 15-8.
- Hall, RC., 1995. Global assessment of functioning. A modified scale. *Psychosomatics* 36 (3), 267–275.
- Harris, M., Bergman, H.C., Bachrach, L.L., 1986. Psychiatric and nonpsychiatric indicators for rehospitalization in a chronic patient population. *Hospital & Community Psychiatry* 37 (6), 630–631.
- Hasler, G., Drevets, W.C., Gould, T.D., Gottesman, II, Manji, H.K., 2006. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biological Psychiatry* 60 (2), 93–105.
- Hatterer JA, Kocsis JH, Stokes PE. Thyroid function in patients maintained on lithium. *Psychiatry Res.* 1988 Dec;26(3):249-57.
- Hempel KJ., Treff WM., [The glia cell density in clinically normal persons and schizophrenics. A quantitative-morphological study with reference to glia cell-nerve cell coefficients]. *J Hirnforsch.* 1959;4:371-411.
- Hendrick V, Altshuler L, Whybrow P (1998): Psychoneuroendocrinology of mood disorders. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Psychiatr Clin North Am* 21:277-292.
- Joffe, R.T., Kutcher, S., MacDonald, C., 1988. Thyroid function and bipolar affective disorder. *Psychiatry Res.* 25, 117–121.
- Joffe RT. Should thyroid replacement therapy be considered for patients with treatment-refractory depression? *J Psychiatry Neurosci.* 2002 Jan;27(1):80.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Vital-Herne, M., Fuentes, L.S., 1990. The Positive and Negative Syndrome Scale—Spanish adaptation. *J. Nerv. Ment. Dis.* 178, 510–517.
- Kessing, L.V., Andersen, P.K., Mortensen, P.B., Bolwig, T.G., 1998. Recurrence in affective disorder. I. Case register study. *British Journal of Psychiatry* 172, 23–28.

- Kolomeets, N.S., Uranova, N., 2010. Ultrastructural abnormalities of astrocytes in the hippocampus in schizophrenia and duration of illness: a postmortem morphometric study. *World J. Biol. Psychiatry* 11, 282–292.
- Konopaske, G.T., Dorph-Petersen, K.A., Sweet, R.A., Pierri, J.N., Zhang, W., Sampson, A.R., et al., 2008. Effect of chronic antipsychotic exposure on astrocyte and oligodendrocyte numbers in macaque monkeys. *Biol. Psychiatry* 63, 759–765.
- Kupka, R.W., Breunis, M.N., Knijff, E., Ruwhof, C., Nolen, W.A., Drexhage, H.A., 2002a. Immune activation, steroid resistancy and bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 4 (Suppl. 1), 73–74.
- Kupka, R.W., Nolen, W.A., Post, R.M., McElroy, S.L., Altshuler, L.L., Denicoff, K.D., Frye, M.A., Keck Jr., P.E., Leverich, G.S., Rush, A.J., Suppes, T., Pollio, C., Drexhage H.A., 2002b. High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure. *Biological Psychiatry* 51 (4), 305–311.
- Laske, C., Zank, M., Klein, R., Stransky, E., Batra, A., Buchkremer, G., Schott, K., 2008. Autoantibody reactivity in serum of patients with major depression, schizophrenia and healthy controls. *Psychiatry Res.* 158, 83–86.
- Lenox, R.H., Gould, T.D., Manji, H.K., 2002. Endophenotypes in bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics* 114 (4), 391–406.
- Leonard, J.L., 2008. Non-genomic actions of thyroid hormone in brain development. *Steroids* 73, 1008–1012.
- Lucas, A, Julián, MT, Cantón, A, Castell, C, Casamitjana, R, Martínez-Cáceres, EM, Granada, ML, 2010. Undiagnosed thyroid dysfunction, thyroid antibodies, and iodine excretion in a Mediterranean population. *Endocrine* 38 (3), 391–396.
- Marken, P.A., Stanislav, S.W., Lacombe, S., Pierce, C., Hornstra, R., Sommi, R.W., 1992. Profile of a sample of subjects admitted to an acute care psychiatric facility with manic symptoms. *Psychopharmacology Bulletin* 28 (2), 201–205.
- McCleery, A., Ventura, J., Kern, R.S., Subotnik, K.L., Gretchen-Doorly, D., Green, M.F., et al., 2014. Cognitive functioning in first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) Profile of Impairment. *Schizophr. Res.* 157, 33–39.
- Monzani, F., Del Guerra, P., Caraccio, N., Pruneti, C.A., Pucci, E., Luisi, M., et al., 1993. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L- thyroxine treatment. *Clin. Investig.* 71, 367–371.
- Morte, B., Bernal, J., 2014. Thyroid hormone action: Astrocyte-neuron communication. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*.

- Nelson, E.A., Maruish, M.E., Axler, J.L., 2000. Effects of discharge planning and compliance with outpatient appointments on readmission rates. *Psychiatric Services* 51 (7), 885–889.
- Nuechterlein, K.H., Green, M.F., Kern, R.S., Baade, L.E., Barch, D.M., Cohen, J.D., et al., 2008. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am. J. Psychiatry* 165, 203–213.
- Oomen, H.A., Schipperijn, A.J., Drexhage, H.A., 1996. The prevalence of affective disorder and in particular of a rapid cycling of bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests. *Clinical Endocrinology* 45 (2), 215–223.
- Osterweil, D., Sydulko, K., Cohen, S.N., Pettler-Jennings, P.D., Hershman, J.M., Cummings, J.L., et al., 1992. Cognitive function in non-demented older adults with hypothyroidism. *J. Am. Geriatr. Soc.* 40, 325–335.
- Oswald, P., Souery, D., Kasper, S., Lecrubier, Y., Montgomery, S., Wyckaert, S., Zohar, J., Mendlewicz, J., 2007. Current issues in bipolar disorder: a critical review. *European Neuropsychopharmacology* 17 (11), 687–695.
- Othman, S.S., Abdul Kadir, K., Hassan, J., Hong, G.K., Singh, B.B., Raman, N., 1994. High prevalence of thyroid function test abnormalities in chronic schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 28, 620–624.
- Pandina, G., Bilder, R., Turkoz, I., Alphas, L., 2013. Identification of clinically meaningful relationships among cognition, functionality, and symptoms in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr. Res.* 143, 312–318.
- Park YM, Kang SG, Lee BH, Lee HJ. 2011. Decreased thyroid function in Korean women with bipolar disorder receiving valproic acid. *Gen Hosp Psychiatry* 33:200 e213-205.
- Patel, N.C., Crismon, M.L., Pondrom, M., 2005. Rehospitalization rates of patients with bipolar disorder discharged on a mood stabilizer versus a mood stabilizer plus an atypical or typical antipsychotic. *Journal of Behavioral Health Services & Research* 32 (4), 438–445.
- Perlick, D.A., Rosenheck, R.A., Clarkin, J.F., Sirey, J., Raue, P., 1999. Symptoms predicting inpatient service use among patients with bipolar affective disorder. *Psychiatric Services* 50 (6), 806–812.
- Pop, V.J., Wijnen, H.A., Lapkienne, L., Bunivicius, R., Vader, H.L., Essed, G.G., 2006. The relation between gestational thyroid parameters and depression: a reflection of the downregulation of the immune system during pregnancy? *Thyroid* 16, 485–492.
- Post, R.M., Kramlinger, K.G., Joffe, R.T., Roy-Byrne, P.P., Rosoff, A., Frye, M.A., Huggins, T., 1997. Rapid cycling bipolar affective disorder: lack of relation to hypothyroidism. *Psychiatry Research* 72 (1), 1–7.

- Reichenberg, A., Weiser, M., Rapp, M.A., Rabinowitz, J., Caspi, A., Schmeidler, J., et al., 2005. Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia: premorbid intellectual decline and risk for schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 1297–1304.
- Siegrist-Kaiser CA, Juge-Aubry C, Tranter MP, Ekenbarger DM, Leonard JL. Thyroxine-dependent modulation of actin polymerization in cultured astrocytes. A novel, extranuclear action of thyroid hormone. *J Biol Chem.* 1990 Mar 25;265(9):5296-302.
- Smith CD, Ain KB. Brain metabolism in hypothyroidism studied with ³¹P magnetic-resonance spectroscopy. *Lancet.* 1995 Mar 11;345(8950): 619-20.
- Sofroniew, M.V., Vinters, H.V., 2010. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol.*119, 7–35.
- Strober, M., Morrell, W., Lampert, C., Burroughs, J., 1990. Relapse following discontinuation of lithium maintenance therapy in adolescents with bipolar I illness: a naturalistic study. *American Journal of Psychiatry* 147 (4), 457–461.
- Surber, R.W., Winkler, E.L., Monteleone, M., Havassy, B.E., Goldfinger, S.M., Hopkin, J.T., 1987. Characteristics of high users of acute psychiatric inpatient services. *Hospital & Community Psychiatry* 38 (10), 1112–1114.
- Thomsen AF, Kvist TK, Andersen PK, Kessing LV. Increased risk of affective disorder following hospitalisation with hyperthyroidism - a register-based study. *Eur J Endocrinol.* 2005 Apr;152(4):535-43.
- Thomsen AF, Kvist TK, Andersen PK, Kessing LV. Increased risk of developing affective disorder in patients with hypothyroidism: a register-based study. *Thyroid.* 2005 Jul;15(7):700-7.
- Torgalsbøen, A.K., Mohn, C., Rishovd Rund, B., 2014. Neurocognitive predictors of remission of symptoms and social and role functioning in the early course of first- episode schizophrenia. *Psychiatry Res.* 216, 1–5.
- Uranova, N.A., Vostrikov, V.M., Vikhрева, O.V., Zimina, I.S., Kolomeets, N.S., Orlovskaya, D.D., 2007. The role of oligodendrocyte pathology in schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 10, 537–545.
- Vanderpump, MP., 2011. The epidemiology of thyroid disease. *British Medical Bulletin* 99, 39–51.
- Van Os, J., Kenis, G., Rutten, B.P., 2010. The environment and schizophrenia. *Nature* 468, 203–212.
- Vonk, R., van der Schot, A.C., Kahn, R.S., Nolen, W.A., Drexhage, H.A., 2007. Is autoimmune thyroiditis part of the genetic vulnerability (or an endopheno- type) for bipolar disorder? *Biological Psychiatry* 62 (2), 135–140.

- Wahlin, A., Wahlin, T.B., Small, B.J., Backman, L., 1998. Influences of thyroid stimulating hormone on cognitive functioning in very old age. *J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci.* 53, P234–P239.
- Walder, D.J., Walker, E.F., Lewine, R.J., 2000. Cognitive functioning, cortisol release, and symptom severity in patients with schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 48, 1121–1132.
- Walker P, Weichsel ME Jr, Fisher DA, Guo SM, Fisher DA. Thyroxine increases nerve growth factor concentration in adult mouse brain. *Science*. 1979 Apr 27;204(4391):427-9.
- Wallwork, R.S., Fortgang, R., Hashimoto, R., Weinberger, D.R., Dickinson, D., 2012. Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia. *Schizophr. Res.* 137, 246–250.
- Williams, M.R., Hampton, T., Pearce, R.K., Hirsch, S.R., Ansorge, O., Thom, M., et al., 2013. Astrocyte decrease in the subgenual cingulate and callosal genu in schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 263, 41–52.
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry* 133, 429–435.
- Zhu, D.F., Wang, Z.X., Zhang, D.R., Pan, Z.L., He, S., Hu, X.P., et al., 2006. fMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Brain* 129, 2923–2930.

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Sin algunos de los siguientes este trabajo no habría sido posible.

A mis compañeros de la planta, dream team, en especial a Isa y Èrika que me aguantan cada día.

A Jesús Cobo que me inició en el mundo de “tiroides y psiquiatría” hace ya un millón de años.

A Gemma que me sirve como ejemplo en lo laboral y lo personal.
¡Gracias Gemma!

A Xavi, es sin duda el segundo protagonista de esta obra.

A Pablo y Maia, por los inicios del todo.

ARTÍCULOS