

Función tiroidea y trastornos mentales: una relación subestimada

Thyroid function and mental disorders: an underestimated relationship

Keyla María Vera Ramírez, MD¹* <https://orcid.org/0000-0002-7408-3625>, Maryuri Jessenia Dávila Morocho, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-8867-6827>, Iván Marcelo Gusqui Gusqui, MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-7676-1752>, Kimberly Ivanova Anguisaca Castillo, MD² <https://orcid.org/0000-0003-2891-2514>, Mayra Alexandra López Lalangui, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-9019-5248>, Rocio Elizabeth Salazar Armijos, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-8327-3260>

¹Médico General. Ministerio de Salud Pública. Hospital Básico Huaquillas. República del Ecuador.

²Médico General. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Centro de Salud B Huaquillas. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Keyla María Vera Ramírez, Médico General. Ministerio de Salud Pública. Hospital Básico Huaquillas. República del Ecuador. Teléfono: 0984035518 Correo electrónico: k3yllita_917@hotmail.com

Resumen

Las hormonas tiroideas (HT) ejecutan funciones esenciales en todos los sistemas orgánicos, y sus efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) han sido ampliamente reconocidos. En efecto, la señalización tiroidea es clave en el desarrollo del SNC y en su adecuado funcionamiento en el adulto. Asimismo, el vínculo de la patología tiroidea con los trastornos mentales también se ha descrito con frecuencia. No obstante, en el plano fisiopatológico molecular, los mecanismos subyacentes a los trastornos mentales asociados con enfermedad tiroidea no han sido completamente dilucidados. El metabolismo de las HT en el SNC es complejo, involucrando interacciones bidireccionales entre las neuronas y las células gliales que se encuentran alteradas en la neurobiología de los trastornos mentales. Estas disrupciones incluyen aspectos como modificaciones en la producción de neurotransmisores específicos, en la expresión y sensibilidad de receptores, en la expresión de factores neurotróficos y en los mecanismos propios de la neuroplasticidad y la sinaptogénesis. Además, se han descrito variaciones en los niveles de HT circulantes, en la secreción de tirotrópina y TRH, así como en la producción de anticuerpos anti-tiroideos. Este panorama se complica al considerar los efectos del tratamiento con psicofármacos, en particular las sales de litio, sobre la fisiología tiroidea. La importancia relativa de cada uno de sus mecanismos y su correlación clínica son objetos de intensa controversia hasta la actualidad, que se refleja en la complejidad del tratamiento de los pacientes con estas alteraciones.

Palabras clave: hormonas tiroideas, patología tiroidea, trastornos mentales, depresión, ansiedad.

Abstract

Thyroid hormones (TH) execute essential functions in all organ systems and their effects in the central nervous system (CNS) have been widely recognized. Indeed, thyroid signaling is the key for the development of the CNS, as well as for its appropriate functioning in adults. Likewise, the link between thyroid disease and mental disorders is frequently described. Nevertheless, the molecular mechanisms, underlying the relationship between mental and thyroid disorders, have not been completely elucidated. TH metabolism in the CNS is very complex, involving bidirectional interactions between neurons and glial cells; which are disrupted in the neurobiology of mental disorders. These alterations include aspects such as modifications in the production of specific neurotransmitters, in receptor expression and sensitivity, in the expression of neurotrophic factors, and in mechanisms related with neuroplasticity and synaptogenesis. Moreover, other pathophysiological phenomena include variations in circulating levels of TH, in thyrotropin and TRH secretion, and in the production of anti-thyroid antibodies. This outlook is further complicated when considering the impact psychopharmacological treatment has on thyroid physiology, lithium salts in particular. The relative importance of each of these mechanisms and their clinical correlates are subject to intense controversy at present day, which reflects in the complexity of the treatment of patients with these alterations.

Keywords: thyroid hormones, thyroid disease, mental disorders, depression, anxiety.

Las hormonas tiroideas (HT) ejecutan funciones esenciales en todos los sistemas orgánicos, y se consideran las reguladoras maestras del metabolismo, cuyos receptores son virtualmente ubicuos en todos los tejidos humanos¹. El eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (EHHT) exhibe una organización funcional compleja, cuyas bases moleculares se han caracterizado en amplio detalle en años recientes, incluyendo aspectos subcelulares en transportadores y receptores². Este conocimiento ha permitido importantes avances en la comprensión de la función tiroidea, especialmente en el sistema nervioso central (SNC)³.

En este sentido, el rol de las HT en el desarrollo del SNC es ampliamente reconocido y el hipotiroidismo en este período está claramente vinculado con discapacidad intelectual, retraso psicomotor y otras múltiples alteraciones neuropsiquiátricas⁴. No obstante, en el cerebro adulto la señalización tiroidea sigue siendo esencial para múltiples funciones mentales como la cognición, la regulación del afecto y la actividad psicomotriz⁵, estando los trastornos en la función tiroidea íntimamente relacionados con el deterioro de estas funciones en el contexto clínico⁶. Se ha observado que la disfunción tiroidea es frecuente en los pacientes con trastornos mentales. La prevalencia de la disfunción tiroidea en los pacientes psiquiátricos supera el 20%, especialmente en aquellos con trastornos del espectro de la esquizofrenia, trastornos depresivos, trastornos bipolares y trastornos de ansiedad⁷. Además, la disfunción tiroidea no suele ser manifiesta o clínicamente florida en una gran proporción de estos casos, por lo cual la prevalencia real podría ser mucho mayor debido a un importante infradiagnóstico⁸.

No obstante, en el plano fisiopatológico molecular, los mecanismos subyacentes a los trastornos mentales asociados con enfermedad tiroidea no han sido enteramente dilucidados⁹. En esta revisión se integran las hipótesis actuales que persiguen explicar el rol de la disfunción tiroidea en la etiopatogenia de varios trastornos mentales prominentes.

Las hormonas tiroideas y el cerebro

Los niveles séricos de HT se mantienen estables mediante la retroalimentación negativa del EHHT, los astrocitos son las células clave en la regulación de la función tiroidea en el cerebro. Desde la circulación general, las HT ingresan al SNC transportándose a través de los astrocitos en la barrera hematoencefálica¹⁰. Luego, es necesaria la acción de las desyodasas 1 y 2, las cuales catalizan la conversión de T4 en T3, la forma de HT con mayor bioactividad. En contraste, la desyodasa 3 media la inactivación de T3 a T2. En las células gliales, la desyodasa 2 es la isoforma predominante, asegurando la presencia continua de T3 para la modulación de la actividad neuronal. Por otro lado, las neuronas no expresan desyodasas, y por el contrario muestran elevados niveles de receptores de hormona tiroidea (RTH)¹¹. Finalmente, los astrocitos también pueden modular el funcionamiento de los transportadores MCT8, que constituyen la principal proteína transportadora para HT en el SNC, puesto que otros trans-

portadores de HT que actúan a nivel sistémica se encuentran ausentes o muy pobremente expresados a nivel cerebral, como el caso del OATP1C1¹².

Una vez dentro de las neuronas, las HT actúan modificando la transcripción genética a través de la unión a los RTH, que pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares. Existen numerosas isoformas de los RTH derivadas del empalme alternativo de sus genes codificadores, siendo las más frecuentes en el cerebro TR α 1, TR α 2, TR β 1 y TR β 2¹³. Luego de su unión a HT, los RTH se homodimerizan o heterodimerizan con otros receptores similares, como el receptor de ácido retinoico, para luego translocarse al núcleo y unirse a secuencias génicas denominadas elementos de respuesta a HT¹⁴. A continuación, ocurre el reclutamiento de moléculas co-activadoras o co-represoras, potenciando o inhibiendo la expresión de componentes específicos¹⁵. En el cerebro, la modulación tiroidea se ha asociado con cambios en la expresión de diversos componentes esenciales para la neurotransmisión por glutamato, monoaminas y otros neurotransmisores, incluyendo receptores, canales iónicos y proteínas clave¹⁶.

Experimentos en modelos animales han ofrecido evidencia ilustrativa del impacto de la señalización tiroidea en el desarrollo y funcionamiento del SNC. En ratones, se ha reconocido que las neuronas hipocámpales son particularmente susceptibles al déficit de HT, en asociación con menor plasticidad sináptica y mayor excitotoxicidad¹⁷. Se ha observado que los receptores TR β juegan un rol fundamental en el trofismo y supervivencia neuronal en esta región cerebral, en conjunto con señalización por ERK1/2, CaMKIV y CREB¹⁸. Por otro lado, los receptores TR α parecen estar involucrados en la neurogénesis en adultos, así como en el neurotrofismo en otras regiones cerebrales¹⁹. A pesar de estos datos, el conocimiento de las funciones de las HT en las células nerviosas es aún preliminar, y representa un objeto de intensa investigación en la actualidad.

Relación de la función tiroidea con la depresión y ansiedad

El vínculo entre la tiroides y el estado de ánimo es una de las relaciones más reconocidas históricamente desde el punto de vista neuroendocrino, con las descripciones de la "locura mixedematosa"²⁰. Actualmente, se sabe que la mayoría de los casos de depresión relacionados con hipotiroidismo no son extremos, sino que existe un extenso espectro de presentaciones clínicas variables²¹. De manera alarmante, algunos reportes plantean que podría ser más frecuente en los pacientes con hipotiroidismo subclínico²². Se ha observado que los pacientes con hipotiroidismo de distinta severidad muestran puntuaciones significativamente elevadas en las escalas de evaluación de depresión y ansiedad y que esta situación parece mejorar parcial o totalmente con la terapia de remplazo hormonal²³.

Clásicamente, la fisiopatología de la depresión es explicada a través de la hipótesis de las monoaminas biógenas, donde variaciones en la neurotransmisión por serotonina, noradrenalina y dopamina en diferentes áreas del cerebro

se correlacionan con distintos síntomas de esta patología²⁴. En ensayos preclínicos se ha observado que la administración de HT se asocia con incremento de la neurotransmisión monoaminérgica, probablemente interviniendo en procesos de señalización post-receptor, y modulando la génica de factores neurotróficos²⁵. Asimismo, se ha descrito una relación inversa entre los niveles de tirotropina (TSH) y ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA) en pacientes depresivos²⁶. No obstante, la relación entre las HT y la neurotransmisión monoaminérgica aún no ha sido esclarecida; y es probable que en este contexto intervengan significativamente otros neurotransmisores como el GABA y glutamato, al igual que mediadores promotores de la supervivencia neuronal y neuroplasticidad como el factor neurotrófico derivado del cerebro (*brain-derived neurotrophic factor*; BDNF); tal como se ha reconocido en modelos actualizados y modificados de la hipótesis monoaminérgica²⁷.

Por otro lado, se han reportado muchas alteraciones neuroendocrinas en este escenario más allá de la disfunción monoaminérgica. En este contexto, se hace relevante la relación bidireccional entre ambos componentes, en tanto la depresión también puede inducir cambios en la fisiología tiroidea²⁸. En algunos pacientes con depresión o ansiedad pueden conseguirse niveles de T4 ligeramente elevados, que se corrigen con el tratamiento con antidepresivos. Esto se ha atribuido a la estimulación de la liberación de TRH inducida por los niveles de cortisol elevados típicos de estos trastornos mentales²⁹. Además, se ha descrito menor conversión de T4 a T3 en pacientes depresivos—similar a lo que ocurre en el síndrome del eutiroidismo enfermo—en asociación con menor actividad de la desyodasa 2³⁰. Por su parte, la actividad autoinmune constituye un aspecto menos claro en esta situación, aunque la presencia de anticuerpos anti-tiroideos parece ser más frecuente en los pacientes ansiosos y depresivos, estos hallazgos no siempre se vinculan con valores anormales de HT circulante³¹. Aunque este vínculo está menos definido, es uno de los más llamativos en tanto podría estar estrechamente asociado con el estado inflamatorio crónico que ha sido identificado recientemente en numerosos trastornos psiquiátricos³².

En la depresión y ansiedad también se han reconocido varias alteraciones de los ritmos circadianos, incluyendo disrupción de la temperatura corporal, el ciclo sueño-vigilia y múltiples ejes neuroendocrinos, incluyendo el EHHT³³. En los pacientes con trastorno depresivo mayor se ha descrito aplanamiento de los picos normales en el patrón de secreción diario de TRH y una respuesta atenuada a la secreción de TRH. Se presume que esto sea el resultado de hipersecreción sostenida de TRH causada por el estrés crónico propio de esta patología psiquiátrica, lo cual induciría regulación a la baja de los receptores de TRH²⁹.

A pesar de que no se han dilucidado enteramente los mecanismos moleculares vinculando la disfunción tiroidea con la depresión y ansiedad, la utilidad de las HT en el manejo clínico de estos trastornos ha sido comprobada. Tanto T3 como T4 son ampliamente utilizadas en el tratamiento de la depresión refractaria, con buenos resultados³⁴. Asimismo el

tratamiento con HT también se ha asociado a mejoría de los síntomas de ansiedad⁶. Por otro lado, la administración de TRH y TSH sólo ha mostrado mejorías mínimas o nulas en la sintomatología depresiva³⁵.

Función tiroidea en otros trastornos mentales

En años recientes, ha atraído particular interés científico el rol de las HT en otros trastornos psiquiátricos adicionales a los ya mencionados. El vínculo con el trastorno bipolar (TB) es especialmente llamativo, aunque tanto el hipertiroidismo e hipotiroidismo pueden ocasionar cambios en el ánimo que pueden simular las fases del TB, la presencia manifiesta de estas enfermedades es infrecuente en los pacientes con TB; con sólo 2% de prevalencia para todas las enfermedades tiroideas³⁶. No obstante, el hipotiroidismo se ha vinculado de manera consistente con mayor riesgo de recaída para depresión bipolar³⁷; y tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo se asocian con ciclado rápido³⁸.

A diferencia de la patología tiroidea manifiesta, la disrupción subclínica del EHHT es más frecuente en los pacientes con TB, con una prevalencia de hasta 30%. No obstante, estas alteraciones parecen ser inespecíficas, sin un vínculo consistente con ningún cuadro clínico particular en el TB³⁹. Estos cambios incluyen la elevación transitoria de los niveles circulantes de T4 en los pacientes con manía, la respuesta secretoria atenuada de TSH tanto en manía como en depresión bipolar y respuesta secretoria exagerada de TSH en los pacientes con ciclado rápido³⁶. En este escenario también podrían intervenir los anticuerpos anti-tiroideos, especialmente en los pacientes con ciclado rápido, estados mixtos y las crisis asociadas al embarazo, el puerperio y el climaterio⁴⁰. Adicionalmente, el uso de sales de litio para el tratamiento del TB complica este panorama, los efectos anti-tiroideos del litio son numerosos y variados, incluyendo la inhibición de la captura de yodo, del acoplamiento de las HT y de su secreción; además de inhibición de la desyodasa 2 en el cerebro y promoción de la producción de anticuerpos anti-tiroideos⁴¹. Esto se ha correlacionado con patología tiroidea clínica y subclínica, no obstante, aún no se ha dilucidado con certeza si estas son propias del TB o atribuibles al uso del litio⁴².

Finalmente, aunque las manifestaciones clínicas de la patología tiroidea manifiesta pueden incluir psicosis—especialmente en la tirotoxicosis y la crisis mixedematosa⁴³— la relación de estas enfermedades con los trastornos del espectro de la esquizofrenia es menos clara. Se ha reportado que la patología tiroidea tanto clínica como subclínica muestra una prevalencia similar en los pacientes con esquizofrenia y aquellos con trastornos del estado de ánimo⁷; aunque los estudios epidemiológicos en esta área son escasos y limitados. Se ha encontrado mayor variabilidad en los niveles de TSH⁴⁴, al igual que menores niveles de T4 libre en pacientes con esquizofrenia⁴⁵.

Varios mecanismos posibles se han propuesto para explicar estos hallazgos, las HT intervienen en la neurotransmisión por dopamina, la principal molécula involucrada en la neurobiología de la psicosis; que se fundamenta en el aumento

de la señalización por este neurotransmisor en la vía mesolímbica⁴⁶. La disminución en las HT se ha vinculado con mayores niveles de dopamina y mayor sensibilidad en sus receptores; y en contraparte, la dopamina parece inhibir la secreción de TSH²⁶. Además, las HT modulan la neurotransmisión por serotonina, que a su vez regula las vías dopaminérgicas⁴⁷. Los efectos de la disfunción tiroidea sobre este sistema neural son complejos, incluyendo desinhibición de la transmisión serotoninérgica cortical e hipocámpal y aumento de la sensibilidad de los receptores 5HT₂²⁶. Más allá de esto, se ha observado que la modulación de receptores glutamatergicos NMDA, AMPA y kainato puede modificar la secreción de TSH⁴⁸; y se ha reportado que T3 puede interrumpir las corrientes de cloro estimuladas por señalización GABAérgica directamente a través de mecanismos no genómicos⁴⁹. Los mecanismos subyacentes al impacto de las HT sobre la neurobiología de la psicosis son heterogéneos y se requiere mayor investigación a futuro para su integración.

Conclusiones

La relación entre las HT y los trastornos mentales es multidireccional e involucra aspectos controversiales en todos los ámbitos, desde los hallazgos preclínicos hasta el diagnóstico y tratamiento. Los mecanismos fisiopatológicos relevantes en este escenario son numerosos y variados. La relevancia relativa de cada uno de estos fenómenos debe evaluarse de manera integradora a futuro. Esto permitiría adoptar mayor enfoque en el desarrollo de nuevas aproximaciones en el contexto clínico.

Asimismo, se necesita mayor investigación a futuro con diseños metodológicos robustos dirigidos a explorar tres problemas concretos: la verdadera prevalencia de la patología tiroidea clínica y subclínica en cada uno de estos trastornos mentales, el impacto de las mismas en la salud integral a largo plazo y el refinamiento del abordaje terapéutico de estas enfermedades en los pacientes con trastornos mentales. En efecto, a pesar de que el vínculo de la tiroides con la patología psiquiátrica es una observación clínica históricamente antigua, la comprensión de esta situación aún amerita investigación exhaustiva.

Referencias

- Mullur R, Liu Y-Y, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol Rev*. abril de 2014;94(2):355-82.
- Stathatos N. Thyroid Physiology. *Med Clin North Am*. marzo de 2012;96(2):165-73.
- Schroeder AC, Privalsky ML. Thyroid Hormones, T3 and T4, in the Brain. *Front Endocrinol [Internet]*. 2014 [citado 15 de abril de 2019];5. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2014.00040/full>
- Rovet JF. The Role of Thyroid Hormones for Brain Development and Cognitive Function. *Paediatr Thyroidol*. 2014;26:26-43.
- Gan EH, Pearce SHS. The Thyroid in Mind: Cognitive Function and Low Thyrotropin in Older People. *J Clin Endocrinol Metab*. octubre de 2012;97(10):3438-49.
- Samuels MH, Kolobova I, Smeraglio A, Peters D, Janowsky JS, Schuff KG. The Effects of Levothyroxine Replacement or Suppressive Therapy on Health Status, Mood, and Cognition. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de marzo de 2014;99(3):843-51.
- Radhakrishnan R, Calvin S, Singh JK, Thomas B, Srinivasan K. Thyroid dysfunction in major psychiatric disorders in a hospital based sample. *Indian J Med Res*. 2013;138(6):888-893.
- Kamble MT, Nandedkar PD, Dharme PV, LLS, Bhosale PG. Thyroid function and mental disorders: an insight into the complex interaction. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(1):11-14.
- Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 4 de septiembre de 2012;122(9):3035-43.
- Leach PT, Gould TJ. Thyroid hormone signaling: Contribution to neural function, cognition, and relationship to nicotine. *Neurosci Biobehav Rev*. octubre de 2015;57:252-63.
- Morte B, Bernal J. Thyroid Hormone Action: Astrocyte-Neuron Communication. *Front Endocrinol*. 30 de mayo de 2014;5:82.
- Ferrara AM, Liao X-H, Gil-Ibáñez P, Marcinkowski T, Bernal J, Weiss RE, et al. Changes in Thyroid Status During Perinatal Development of MCT8-Deficient Male Mice. *Endocrinology*. julio de 2013;154(7):2533-41.
- Gil-Ibáñez P, Morte B, Bernal J. Role of thyroid hormone receptor subtypes α and β on gene expression in the cerebral cortex and striatum of postnatal mice. *Endocrinology*. 2013 May; 154(5):1940-7.
- García-Serrano L, Gomez-Ferrería MA, Contreras-Jurado C, Segrelles C, Paramio JM, Aranda A. The Thyroid Hormone Receptors Modulate the Skin Response to Retinoids. *Escriba H, editor. PLoS ONE*. 17 de agosto de 2011;6(8):e23825.
- Suh JH, Sieglaff DH, Zhang A, Xia X, Cvorov A, Winnier GE, et al. SIRT1 is a Direct Coactivator of Thyroid Hormone Receptor β 1 with Gene-Specific Actions. *PLOS ONE*. 26 de julio de 2013;8(7):e70097.
- Goyal RK, Chaudhury A. Structure activity relationship of synaptic and junctional neurotransmission. *Auton Neurosci*. junio de 2013;176(1-2):11-31.
- Vara H, Martínez B, Santos A, Colino A. Thyroid hormone regulates neurotransmitter release in neonatal rat hippocampus. *Neuroscience*. 2002; 110(1):19-28.
- Taylor MA, Swant J, Wagner JJ, Fisher JW, Ferguson DC. Lower thyroid compensatory reserve of rat pups after maternal hypothyroidism: correlation of thyroid, hepatic, and cerebrocortical biomarkers with hippocampal neurophysiology. *Endocrinology*. 2008 Jul; 149(7):3521-30.
- Kapoor R, Ghosh H, Nordstrom K, Vennstrom B, Vaidya VA. Loss of thyroid hormone receptor β is associated with increased progenitor proliferation and NeuroD positive cell number in the adult hippocampus. *Neurosci Lett*. 2011 Jan 7; 487(2):199-203.
- Easson WM. Myxedema with psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 1966 Mar; 14(3):277-83.
- Thvilum M, Brandt F, Almind D, Christensen K, Brix TH, Hegedüs L. Increased psychiatric morbidity before and after the diagnosis of hypothyroidism: a nationwide register study. *Thyroid*. 2014 May; 24(5):802-8.

22. Zhao T, Chen BM, Zhao XM, Shan ZY. Subclinical hypothyroidism and depression: a meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 30 de octubre de 2018;8:239.
23. Samuels MH. Psychiatric and cognitive manifestations of hypothyroidism: *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. octubre de 2014;21(5):377-83.
24. Liu B, Liu J, Wang M, Zhang Y, Li L. From Serotonin to Neuroplasticity: Evolvement of Theories for Major Depressive Disorder. *Front Cell Neurosci*. 28 de septiembre de 2017;11:305.
25. Bauer M, Berman S, Stamm T, Plotkin M, Adli M, Pilhatsch M, et al. Levothyroxine effects on depressive symptoms and limbic glucose metabolism in bipolar disorder: a randomized, placebo-controlled positron emission tomography study. *Mol Psychiatry*. Febrero de 2016;21(2):229-36.
26. Santos NC, Costa P, Ruano D, Macedo A, Soares MJ, Valente J, et al. Revisiting Thyroid Hormones in Schizophrenia. *J Thyroid Res*. 2012;2012:1-15.
27. Boku S, Nakagawa S, Toda H, Hishimoto A. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis: Neural basis of major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. Enero de 2018;72(1):3-12.
28. Kalra S, Balhara YP. Euthyroid depression: the role of thyroid hormone. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2014 Jan;8(1):38-41.
29. Hage MP, Azar ST. The Link between Thyroid Function and Depression. *J Thyroid Res*. 2012;2012:1-8.
30. Gereben B, McAninch EA, Ribeiro MO, Bianco AC. Scope and limitations of iodothyronine deiodinases in hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. Noviembre de 2015;11(11):642-52.
31. Jucevičiūtė N, Žilaitienė B, Aniuilienė R, Vanagienė V. The Link between Thyroid Autoimmunity, Depression and Bipolar Disorder. *Open Med*. 16 de enero de 2019;14:52-8.
32. Fam J, Rush AJ, Burt T, Chan ES, Siddiqui FJ, Assam PN, Lai OF, Chan HN, Ng BY, Khoo DH. Thyroid Autoimmune Antibodies and Major Depressive Disorder in Women. *Ann Acad Med Singapore*. 2015 Aug;44(8):284-9.
33. Bechtel W. Circadian Rhythms and Mood Disorders: Are the Phenomena and Mechanisms Causally Related? *Front Psychiatry*. 24 de agosto de 2015;6:118.
34. Tuma KTB, Zoucha AM, Scarff JR. Liothyronine for Depression: A Review and Guidance for Safety Monitoring. *Innov Clin Neurosci*. 2017;14(3-4):24–29.
35. Joffe RT. Hormone treatment of depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(1):127–138.
36. Chakrabarti S. Thyroid Functions and Bipolar Affective Disorder. *J Thyroid Res*. 26 de julio de 2011;2011:306367.
37. Fountoulakis KN, Iacovides A, Grammaticos P, St Kaprinis G, Bech P. Thyroid function in clinical subtypes of major depression: an exploratory study. *BMC Psychiatry*. diciembre de 2004;4(1):6.
38. Menon B. Hypothyroidism and bipolar affective disorder: Is there a connection? *Indian J Psychol Med*. 2014;36(2):125.
39. Chatzitomaris A, Hoermann R, Midgley JE, Hering S, Urban A, Dietrich B, et al. Thyroid Allostasis–Adaptive Responses of Thyrotropic Feedback Control to Conditions of Strain, Stress, and Developmental Programming. *Front Endocrinol*. 20 de julio de 2017;8:163.
40. Bocchetta A, Traccis F, Mosca E, Serra A, Tamburini G, Loviselli A. Bipolar disorder and antithyroid antibodies: review and case series. *Int J Bipolar Disord*. 11 de febrero de 2016;4(1):5.
41. Kibirige D, Luzinda K, Ssekitoleko R. Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities: a current perspective. *Thyroid Res*. 2013;6(1):3.
42. Kuman Tuncel O, Akdeniz F, Ozbek SS, Kavukcu G, Unal Kocabas G. Thyroid Function and Ultrasonography Abnormalities in Lithium-Treated Bipolar Patients: A Cross-sectional Study with Healthy Controls. *Noro Psikiyatri Arsivi*. 29 de junio de 2017;54(2):108-15.
43. Urias-Urbe L, Valdez-Solis E, González-Milán C, Ramírez-Rentería C, Ferreira-Hermosillo A. Psychosis Crisis Associated with Thyrotoxicosis due to Graves' Disease. *Case Rep Psychiatry*. 2017;2017:1-4.
44. Wysokiński A, Kloszewska I. Level of Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) in Patients with Acute Schizophrenia, Unipolar Depression or Bipolar Disorder. *Neurochem Res*. julio de 2014;39(7):1245-53.
45. Telo S, Bilgic S, Karabulut N. Thyroid Hormone Levels in Chronic Schizophrenic Patients: Association with Psychopathology. *West Indian Med J*. 6 de abril de 2016;65(2):312-5.
46. Weinstein JJ, Chohan MO, Slifstein M, Kegeles LS, Moore H, Abi-Dargham A. Pathway-Specific Dopamine Abnormalities in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. enero de 2017;81(1):31-42.
47. Eggers AE. A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Med Hypotheses*. junio de 2013;80(6):791-4.
48. Aizawa S, Sakai T, Sakata I. Glutamine and glutamic acid enhance thyroid-stimulating hormone β subunit mRNA expression in the rat pars tuberalis. *J Endocrinol*. marzo de 2012;212(3):383-94.
49. Puia G, Losi G. Thyroid hormones modulate GABAA receptor-mediated currents in hippocampal neurons. *Neuropharmacology*. junio de 2011;60(7-8):1254-61.