

Relación entre depresión, ansiedad y trastorno psicótico en personas con hipotiroidismo: revisión sistemática de estudios observacionales*

Gumersindo Serje Galván¹, Paula Andrea Salazar Patiño², Guisela Quintero Barbosa³, Carlos Alberto Gómez Mercado⁴

Vendedora de periódicos.

León Ruiz (1933-)

Crédito: Biblioteca Pública Piloto de Medellín, (Colección Patrimonial, archivo fotográfico).

Volumen 42, 2024

DOI: <https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.e352499>

Recibido: 09/02/2023

Aprobado: 07/09/2023

Publicado: 19/01/2024

Cita:

Serje-Galván G, Salazar-Patiño PA, Quintero-Barbosa G, Gómez-Mercado CA. Relación entre depresión, ansiedad y trastorno psicótico en personas con hipotiroidismo: revisión sistemática de estudios observacionales. Rev. Fac. Nac. Salud Pública. 2024;42:e352499. doi: <https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.e352499>

¹ Médico, especialista en Epidemiología. UT San Vicente CES. Colombia. gumersindo@uces.edu.co.

² Enfermera profesional, especialista en Epidemiología. Hospital General de Medellín. Colombia. paula241293@gmail.com.

³ Bacterióloga, especialista en Epidemiología. Colombia. quintero.guisela@uces.edu.co.

⁴ Administrador en salud, magíster en Salud Pública, doctor en Epidemiología y Bioestadística. Colombia. klargomez@gmail.com.

Resumen

Objetivo: Consolidar la evidencia disponible sobre la asociación entre depresión, ansiedad o trastorno psicótico en la población con diagnóstico de hipotiroidismo, respecto a la población eutiroida. **Metodología:** Revisión sistemática de estudios observacionales. Tras una búsqueda automatizada en PubMed, ClinicalKey, ScienceDirect, SciELO y LILACS, se extrajeron los datos que permitieron detallar las características metodológicas de los estudios incluidos: técnica estadística utilizada, proporción del desenlace, categorías de riesgo, estimador con su IC 95 % y valoración de riesgo de sesgos, resolviendo los desacuerdos por consenso. **Resultados:** De 2176 estudios, se incluyeron 5 artículos transversales, 3 de cohortes y 2 casos y controles. De ellos, el 100 % evaluó depresión, el 50 % ansiedad, y ninguno evaluó el trastorno psicótico. **Conclusiones:** El hipotiroidismo se asocia a depresión y ansiedad en relación con población con función tiroidea normal. No se demostraron trastornos psicóticos.

-----Palabras clave: ansiedad, depresión, hipotiroidismo, trastorno psicótico.



Check for updates



© Universidad de Antioquia

Esta obra se distribuye bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

* Investigación con número de registro en PROSPERO: CRD42020216602

Relationship between depression, anxiety and psychotic disorder in patients with hypothyroidism: systematic review of observational studies

Abstract

Objective: To consolidate the available evidence on the association between depression, anxiety or psychotic disorder in the population diagnosed with hypothyroidism, in relation to the euthyroid population. **Method:** Systematic review of observational studies. After an automated search in PubMed, ClinicalKey, ScienceDirect, SciELO and LILACS, data were extracted to detail the methodological characteristics of the included studies: statistical technique involved, proportion of the outcome, risk categories, estimator with a 95% CI and assessment of the risk of bias, resolving disagreements by consensus. **Results:** Of 2176 studies, 5 cross-sectional articles, 3 cohorts and 2 case-controls were included. Of these, 100 % assessed depression, 50 % anxiety, and none assessed psychotic disorder. **Conclusions:** Hypothyroidism is associated with depression and anxiety as compared to population with normal thyroid function. No psychotic disorders were demonstrated.

-----*Keywords:* anxiety, depression, hypothyroidism, psychotic disorder.

Relação entre depressão, ansiedade e transtorno psicótico em pessoas com hipotireoidismo: revisão sistemática de estudos observacionais

Resumo

Objetivo: Consolidar a evidência disponível sobre a associação entre depressão, ansiedade ou transtorno psicótico na população com diagnóstico de hipotireoidismo, em relação com a população eutireoideia. **Metodologia:** Revisão sistemática de estudos observacionais. Após busca automatizada em PubMed, ClinicalKey, ScienceDirect, SciELO e LILACS, foram extraídos os dados que permitiram detalhar as características metodológicas dos estudos incluídos: técnica estatística utilizada, proporção de desenlace, categoria de risco, estimador com seu IC 95% e valoração de risco de viés, resolvendo os desencontros por consenso. **Resultados:** De 2176 estudos, incluíram-se 5 artigos transversais, 3 de coorte e 2 casos e controles. Entre eles, 100% avaliou a depressão, 50% a ansiedade e nenhum avaliou o transtorno psicótico. **Conclusões:** O hipotireoidismo associa-se com depressão e ansiedade em relação com a população com função tireoideia normal. Não foram demonstrados transtornos psicóticos

-----*Palavras-chave:* ansiedade, depressão, hipotireoidismo, transtorno psicótico

Introducción

La glándula tiroides es un órgano pequeño, situado en la región anterior del cuello, que cumple un papel fundamental en la regulación del metabolismo del cuerpo humano, por medio de la producción y la liberación de sus hormonas a la sangre, las cuales, cuando no se producen de forma correcta, generan una serie de alteraciones en el organismo.

En la actualidad, los trastornos tiroideos son causas de morbilidad en las personas a nivel mundial. La incidencia de hipotiroidismo en Estados Unidos es de 0,3-0,4 %, y de hipotiroidismo subclínico, de 4,3-8,5 %; el 6,2 % de las mujeres de mediana edad tienen elevados niveles de tiroxina (también conocida como “hormona estimulante de la tiroides”, *thyroid-stimulating hormone*, TSH), y se presenta el 3,1 % de prevalencia en adultos hospitalizados [1].

Dentro de los síntomas que pueden padecer los pacientes con esta enfermedad, se encuentran manifestaciones tanto físicas como mentales no específicas. Las mismas afectan múltiples sistemas, como el cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, renal, hematopoyético, neuromuscular, reproductor y el sistema nervioso central. Respecto a este último, se reporta con síntomas como astenia, adinamia, somnolencia, ansiedad, en gran parte episodios de depresión, hasta incluso psicosis conocida como “locura por mixedema” [2]. Los síntomas psiquiátricos pueden ser las primeras manifestaciones de una enfermedad endocrina, pero a menudo no se reconocen como tales [3].

El diagnóstico diferencial puede ser complejo, ya que los efectos conductuales de las endocrinopatías a menudo sugieren muchas enfermedades psiquiátricas diferentes; sin embargo, aquí es donde radica la importancia de una identificación y pesquisa oportuna por parte de los profesionales de la salud, para evitar complicaciones futuras o que las mismas se minimicen al abordar asociaciones etiológicas o debutantes con niveles de TSH que requieran intervención.

El hipotiroidismo se ha relacionado con la depresión, ya que existe evidencia irrefutable de que desencadena enfermedades afectivas y trastornos psíquicos. Los pacientes depresivos tienen una mayor frecuencia de hipotiroidismo y los pacientes con hipotiroidismo tienen una mayor incidencia de síndrome depresivo [4].

Sin embargo, se han encontrado resultados contradictorios sobre la asociación entre hipotiroidismo subclínico y deterioro cognitivo o depresión [5]. En un estudio en Bélgica, los participantes con hipotiroidismo estaban más ansiosos y deprimidos que los controles [6]. En otro estudio realizado en Italia, los pacientes afectados por hipotiroidismo subclínico tenían una prevalencia de síntomas depresivos del 63,4 % en la escala

de depresión de Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS o HAM-D), mientras que el grupo control, de solo el 27,6 % [7]. En América, el estudio de Silva *et al.* mostró una frecuencia elevada de depresión en pacientes afectados de hipotiroidismo subclínico en el 52,4 %, y en eutiroides, en el 45,6 % [8]. En Colombia, un estudio encontró que “había mayor prevalencia de hipotiroidismo en los trastornos de pánico (12,5%) y depresivo (11,1%) y menor en el trastorno bipolar (10,3%) y la esquizofrenia (9,9%)” [9].

Hay varios estudios, en el mundo, que corroboran la asociación entre el hipotiroidismo y algunos trastornos mentales, pero hay pocos en Colombia; además, esta información no se encuentra consolidada, ni actualizada, razón por la cual motiva la realización de una revisión sistemática, que sintetice los aspectos controversiales de la misma, con el propósito de apoyar la toma de decisiones en la práctica clínica, para reducir el impacto que el desconocimiento o inercia pueda generar en la población objeto y en la sociedad.

De esta manera, el objetivo de este estudio es consolidar, a través de una revisión sistemática de estudios observacionales, la evidencia disponible sobre la asociación entre depresión, ansiedad o trastorno psicótico en la población con diagnóstico de hipotiroidismo, respecto a la población eutiroides.

Metodología

La metodología de trabajo para la revisión sistemática se hizo siguiendo las orientaciones PRISMA ajustadas a estudios observacionales. A continuación presentamos una descripción del proceso de búsqueda, recolección y selección de artículos para inclusión.

Protocolo y registro

Se efectuó una revisión sistemática, con el propósito de consolidar la evidencia de estudios sobre la frecuencia de trastornos mentales definidos como depresión, ansiedad o trastorno psicótico en la población con diagnóstico de hipotiroidismo, en comparación con la frecuencia de estos trastornos en la población sana eutiroides.

El reporte de este artículo sigue las recomendaciones de MOOSE (PRISMA).

Criterios de elegibilidad y fuentes de información

Selección y exposición

Se incluyeron estudios de población general con diagnóstico de hipotiroidismo, para analizar 866 artículos de PubMed, 455 de ClinicalKey, 284 de Science Direct, 503 de SciELO y 68 de LILACS. Las 2176 referencias

fueron analizadas, excluyendo aquellas que admitieran mujeres en estado de embarazo o en estado puerperal, por el riesgo que estas tienen de desarrollar el desenlace *per se* y no por la exposición a evaluar. Así mismo, las que incluyan los desenlaces en los resultados y en las referencias.

Desenlace

Se incluyeron estudios que definieran los criterios diagnósticos de depresión, ansiedad o trastorno psicótico por el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) [10], en sus versiones vigentes al año de los estudios, o las diferentes escalas psicométricas validadas para la definición de los trastornos mentales de nuestro interés.

Rango de tiempo

Se incluyeron los estudios sin restricción del tiempo en el que establecieron la prevalencia del diagnóstico.

Tipos de estudio y estado de publicación

Se incluyeron estudios observacionales originales tipo cohorte, casos / controles y transversales, sin restricción en la temporalidad de estos, incluyendo aquellos con disponibilidad de texto completo publicados y no publicados (literatura gris) que buscaron explicar, a través de medidas de asociación, la relación entre el hipotiroidismo y los trastornos mentales como depresión, ansiedad o trastorno psicótico.

Idioma

Los idiomas considerados para la inclusión de artículos fueron inglés, español y portugués.

Fuente de información

Se realizaron búsquedas automatizadas (el 27 de octubre de 2020) en MEDLINE (utilizando el buscador de PubMed), ClinicalKey, el motor de búsqueda de ScienceDirect, y las bases de datos latinoamericanas SciELO y LILACS.

Por último, se hizo una búsqueda en otras fuentes, como son los listados de referencia de artículos incluidos y se estableció contacto con autores de los textos no disponibles.

Búsqueda y selección de estudios

Se realizaron las búsquedas de manera simultánea por cuatro integrantes del estudio, utilizando combinaciones de términos del Medical Subject Headings (MeSH) (“Hypothyroidism”, “Depression”, “Anxiety”, “psychotic disorder”), con sus respectivos operadores booleanos, de acuerdo con el lenguaje de cada base de datos, teniendo así el siguiente algoritmo para PubMed, Cli-

nical Key, SciELO y LILACS: [(“hypothyroidism”) AND (“psychotic disorder” OR “anxiety” OR “depression”) AND (“humans” OR “epidemiology”)]; y para Science Direct: [(“hypothyroidism”) AND (“psychotic disorder” OR “anxiety” OR “depression”)].

Una vez aplicados los algoritmos de búsqueda, se almacenaron las referencias en Zotero y se eliminaron los duplicados. Se procedió, luego, al tamizaje de los registros, mediante la lectura de títulos y resúmenes, de forma independiente por tres de los autores, para luego usar los criterios de inclusión y definir las referencias para la lectura completa. En esta se siguieron los criterios de exclusión, y finalmente se determinaron los registros que harían parte de la revisión sistemática.

Extracción de datos

La información de los artículos fue extraída por tres revisores de manera independiente, utilizando una tabla de extracción de datos que contiene las variables: autor, año del estudio, año de publicación, ciudad/país, continente, idioma, población, tipo de estudio, forma de medir los desenlaces (herramienta diagnóstica), tamaño de la población, técnica estadística utilizada, proporción del desenlace con su intervalo de confianza al 95 % (IC 95 %) y valoración de riesgo de sesgos. Los desacuerdos se resolvieron por consenso.

Riesgo de sesgo en los estudios individuales

Para la valoración del riesgo de sesgo evaluada en consenso, se utilizó una herramienta del manual Cochrane adaptada a estudios observacionales, que consta de siete preguntas y permite clasificar el riesgo de sesgo como: bajo riesgo, alto riesgo y riesgo poco claro. Esta herramienta ha sido utilizada en revisiones anteriores [11].

Para evaluar el riesgo de sesgo como poco claro, se requieren algunos de los siguientes criterios: no hay datos suficientes sobre las pérdidas/exclusiones para permitir una evaluación de ‘bajo riesgo’ o ‘alto riesgo’ (por ejemplo, no se proporcionan los motivos de los datos faltantes) o el estudio no abordó este resultado.

Resultados de los estudios individuales y síntesis de evidencia

Se identificaron las proporciones de los desenlaces evaluados en cada estudio y las medidas epidemiológicas de impacto: razón de prevalencia (RP), razón de momios (*Odds Ratio*, OR), riesgo relativo (RR) o cociente de riesgo (*Hazard Ratio*, HR). En caso de información faltante, se consideró utilizar la técnica de imputación de datos.

Se llevó a cabo una síntesis cualitativa de los estudios (revisión sistemática), donde se presentaron los estadísticos descriptivos según características de los es-

tudios y la proporción global del trastorno mental estudiado para cada caso sea depresión, ansiedad o trastorno psicótico.

Resultados

Una vez se aplican los términos de búsqueda establecidos en el protocolo de investigación, se describe la selección de estudios, las características de los estudios incluidos, los resultados de los estudios individuales y síntesis de evidencia, el riesgo de sesgo de los estudios

individuales y el riesgo de sesgo entre estudios y otros análisis.

Selección de estudios

La búsqueda identificó 2176 fuentes. Después de eliminar duplicados y seleccionar títulos y resúmenes, evaluamos 70 a texto completo, de los cuales se incluyeron 10 en la revisión sistemática. La Figura 1 resume el proceso de selección según el flujograma de PRISMA [7].

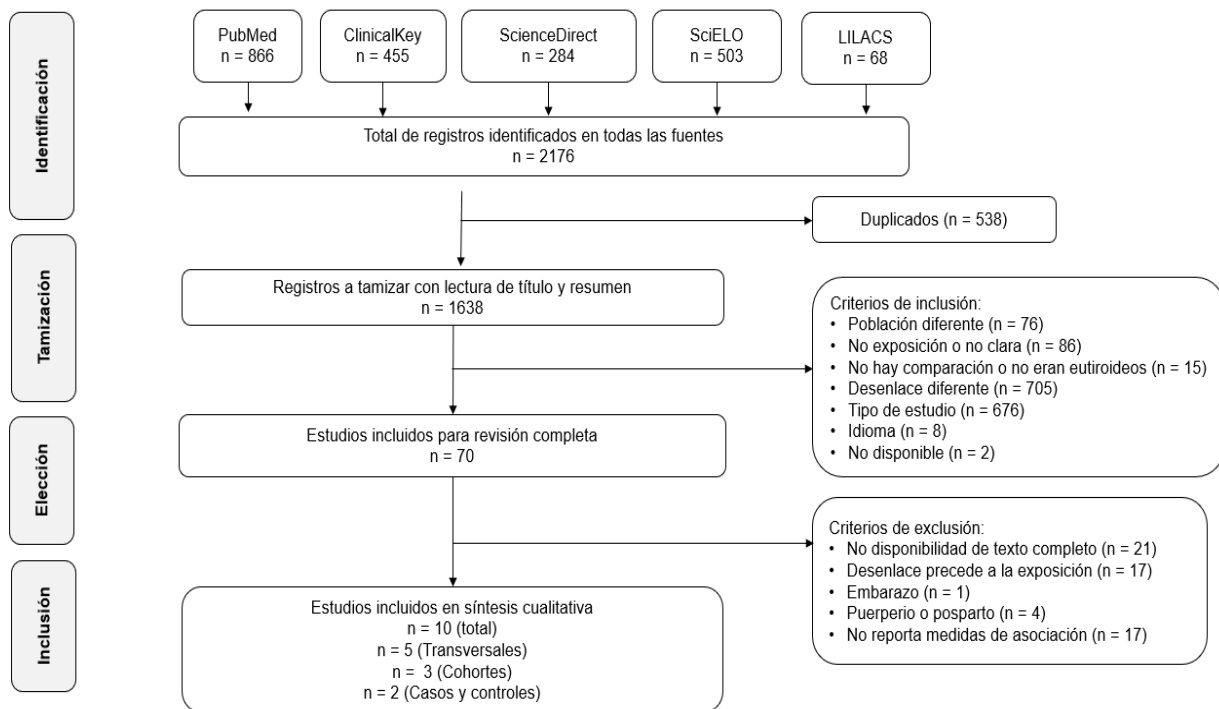


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de artículos

Características de los estudios incluidos

Los estudios finalmente incluidos para la síntesis narrativa fueron en total 10 artículos originales, 5 transversales, 3 de cohortes y 2 casos y controles. De ellos, el 90 % fueron publicados en inglés y un artículo en portugués, con un número de participantes de 130 591 —sumando todos los estudios—, donde el 5,2 % (6800) tenían algún tipo de hipotiroidismo. El 70 % de los artículos se publicó entre 2010 y 2019. El 60 % fueron investigaciones realizadas en el continente europeo y el 20 % en Améri-

ca y en Asia. La Tabla 1 muestra las características metodológicas de cada uno de los estudios incluidos.

Resultados de los estudios individuales y síntesis de evidencia

De acuerdo con el tipo de desenlace, el 100 % de los estudios evaluó depresión, el 50 % ansiedad, y ninguno de los artículos incluidos evaluó el trastorno psicótico (véase Tabla 2).

Tabla 1. Características metodológicas de los estudios incluidos (n = 10)

Código	Autores	Continente	Ciudad (País)	Tipo de estudio	Población	Desenlace	Idioma
1	Almeida et al. [12]	América	Río de Janeiro (Brasil)	Transversal	<p>Población</p> <p>Edad: > 18 años; sexo: femenino y masculino; escolaridad: > 3 años</p> <p>Exposición</p> <p>Hipotiroidismo: TSH: > 4 μU / mL y T4L: 0,8-1,8 ng / dL</p> <p>Comparación</p> <p>Eutiroideos: igual sexo y escolaridad, libre de enfermedad tiroidea y anti-TPO negativo</p>	Depresión Ansiedad	Inglés
2	Andrade Junior, Pires y Thuler [13]	América	Río de Janeiro (Brasil)	Casos y controles	<p>Población</p> <p>Edad: 18 y 65 años; sexo: femenino</p> <p>Exposición</p> <p>Hipotiroidismo: TSH: > 5 μU / mL</p> <p>Comparación</p> <p>Eutiroideos: TSH: 0,4 a 4,0 μU / mL</p>	Depresión Ansiedad	Portugués
3	Blum et al. [14]	Europa	Leiden (Países Bajos)	Cohortes	<p>Población</p> <p>Edad: 70 a 82 años; sexo: ambos</p> <p>Exposición</p> <p>Hipotiroidismo: TSH: \geq 4,5 mUI / L y T4L: 12-18 pmol / L</p> <p>Comparación</p> <p>Eutiroideos: TSH: 0,45 a 4,4 mUI / L</p>	Depresión	Inglés
4	Engum et al. [15]		Nord-Trøndelag (Noruega)	Transversal	<p>Población</p> <p>Edad: 40 a 89 años; sexo: ambos</p> <p>Exposición</p> <p>Hipotiroidismo: TSH: > 4,0 mUI / L</p> <p>Comparación</p> <p>Eutiroideos: TSH: 0,2 a 4,0 mUI / L y T4L: 8-20 pmol / L</p>	Depresión Ansiedad	Inglés
5	Hong, Noh y Kim [16]	Asia	(Corea)	Transversal	<p>Población</p> <p>Edad: > 19 años; sexo: ambos</p> <p>Exposición</p> <p>Hipotiroidismo: TSH: \geq 4,5 mUI / L y T4L: 12-18 pmol / L</p> <p>Comparación</p> <p>Eutiroideos: TSH: 0,45 a 4,4 mUI / L</p>	Depresión	Inglés

6	Ittermann et al. [17]	Europa	Pomerania (Alemania) Seúl y Suwon (Corea del Sur)	Cohortes	<p><i>Población</i> Edad: 20-79 años; sexo: ambos</p> <p><i>Exposición</i> Hipotiroidismo: TSH: ¿?, T4L: ¿?</p> <p><i>Comparación</i> Eutiroideos: TSH: 0,25-2,12 mIU / L y T4L: 8,3 a 18,9 pmol / L</p>	Depresión Ansiedad	Inglés
7	Kim et al. [18]	Asia			<p><i>Población</i> Edad: > 18 años; sexo: ambos</p> <p><i>Exposición</i> Hipotiroidismo: TSH: > 5,0 μIU / mL y T4L: 0,93-1,7ng / dL</p> <p><i>Comparación</i> Eutiroideos: TSH: 0,25-5,0 μIU / mL y T4L: 0,93-1,7ng / dL</p>	Depresión	Inglés
8	Larisch et al. [19]	Europa	Düsseldorf (Alemania)	Transversal	<p><i>Población</i> Edad: > 18 años; sexo: ambos</p> <p><i>Exposición</i> Hipotiroidismo: TSH: 4,4 \pm 13 mU / L</p> <p><i>Comparación</i> Eutiroideos: TSH: 0,3 \pm 3 mU / L</p>	Depresión	Inglés
9	Romero-Gómez et al. [20]	Europa	Centro y Sur (España)	Casos y controles	<p><i>Población</i> Edad: > 18 años; sexo: femenino</p> <p><i>Exposición</i> Hipotiroidismo: TSH: > 4 μIU / mL</p> <p><i>Comparación</i> Eutiroideos: TSH: 0,4 a 4,0 μIU / mL</p>	Depresión Ansiedad	Inglés
10	Shinkov et al. [21]	Europa	Sofía, Plovdiv, Kurdjali, Veliko Tárnovo, Trojan, Sandanski (Bulgaria)	Transversal	<p><i>Población</i> Edad: 20 a 84 años; sexo: ambos</p> <p><i>Exposición</i> Hipotiroidismo: TSH: > 4,2 IU / L</p> <p><i>Comparación</i> Eutiroideos: TSH: 0,39 - 4,20 IU / L</p>	Depresión	Inglés

anti-TPO: anticuerpo de antitiroperoxidasa; T4L: Tiroxina libre; ¿?: Resultado desconocido.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 2. Resumen de resultados de los estudios individuales (n = 10)

Código	Autores	Forma de medir desenlace	n	Proporción del desenlace	Técnica estadística	Variable (categoría de riesgo)
1	Almeida <i>et al.</i> [12]	La evaluación psiquiátrica por un solo investigador, a través de una entrevista clínica estructurada para el eje I (SCID-I) y demás criterios del DSM-IV Escalas de depresión y ansiedad de Hamilton. HAM-D: puntuación > 7, y HAM-A: puntuación > 5, y el inventario de depresión de Beck (BDI)	137	<p><i>Hipotiroides</i>: (n = 94) 89 mujeres; edad media: 49,1 ± 10,3 HAM-D alto (puntuación > 7): 26 % HAM-A alto (puntuación > 5): 87 % (p < 0,001) BDI: 45,6 % (p = 0,006)</p> <p><i>Eutiroides</i>: (n = 43) 40 mujeres; edad media: 44,8 ± 9,6 HAM-D alto (puntuación > 7): ¿? % HAM-A alto (puntuación > 5): 60,5 % (p < 0,001) BDI: 20,9 % (p = 0,006)</p>	Prueba de chi-cuadrado	<p>Depresión (hipotiroidismo subclínico): HAM-D: RP*: 1,50 BDI: RP*: 2,30 (IC 95 %: 1,2-4,0)</p> <p>Ansiedad (hipotiroidismo subclínico): HAM-A: RP*: 1,40 (IC 95 %: 1,1-1,8)</p>
2	Andrade Junior, Pires y Thuler [13]	BDI validado para el idioma portugués: < 11, normal; 11-20, distímico; > 20, depresión Inventario de ansiedad de Beck (BAI) validado para el idioma portugués: ≤ 19, normal, y ≥ 20, ansiedad	100	<p><i>Hipotiroides</i>: (n = 50) Edad promedio: 47,7 ± 10,3 D: 14 (28 %) (p = 0,2) A: 20 (40 %) (p = 0,003)</p> <p><i>Eutiroides</i>: (n = 50) Edad promedio: 45,6 ± 10,0 D: 8 (16 %) (p = 0,2) A: 7 (14 %) (p = 0,003)</p>	Prueba de chi-cuadrado	<p>Depresión y ansiedad (hipotiroidismo): OR*: 5</p> <p>Depresión (hipotiroidismo): OR*: 1,75; IC 95 %: 0,80-3,8</p> <p>Ansiedad (hipotiroidismo): OR*: 2,8; IC 95 %: 1,3-6,1</p>
3	Blum <i>et al.</i> [14]	Escala de depresión geriátrica 15 (GDS-15): puntuaciones más altas son indicativas de más depresión; punto de corte: > 4) La diferencia en las puntuaciones GDS-15 de 0,5 a 2 puntos se consideró clínicamente significativo	606	<p>41,3 % mujeres; edad media: 75 años Los 13 restantes es un tercer grupo de hipertiroidismo subclínico</p> <p><i>Hipotiroides</i>: (n = 50) GDS-15 score > 4: 48 (8,8 %)</p> <p><i>Eutiroides</i>: (n = 50) GDS-15 score > 4: 7 (14,9 %)</p>	Análisis de regresión lineal (mínimamente ajustado: ajustado por edad, sexo y educación)**	<p>Depresión GDS-15 (hipotiroidismo subclínico): RR: 1,75 IC 95 %: 1,29-2,20</p> <p>GDS-15 (Eutiroides): RR: 1,60 IC 95 %: (1,46-1,73)</p>

4	Engum <i>et al.</i> [15]	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Puntaje: 0-7, normal; 8-10, leve; 11-14, moderado, y 15-21, desorden grave. En este estudio probaron tanto 8+ y 11+ como niveles de corte para los trastornos de ansiedad y depresión	30 589	67,21 % mujeres. Los 527 restantes son hipertiroides. Del total HADS-D corte ≥ 8 (13,3 %) y HADS-A corte ≥ 8 (16,7 %) Hipotiroides: (n = 1759) Eutiroides: (n = 28303)	Regresión logística multivariante (ajustados por edad y sexo)**	Depresión (hipotiroidismo): HADS-D corte ≥ 8 : OR: 1,40; IC 95 %: 1,22-1,61 Ansiedad (hipotiroidismo): HADS-A corte ≥ 8 : OR: 1,36; IC 95 %: 1,2-1,54
5	Hong, Noh y Kim [16]	Patient Health Questionnaire (PHQ-9). Puntuación: 5, depresión leve; 10, moderada; 15, moderadamente grave, y 20, grave	1763	52 % mujeres; edad media fue de 44 (19-76) años. Los 46 restantes fueron hipertiroides Hipotiroides: (n = 59) Eutiroides: (n = 1658)	Regresión logística (ajustado por edad, sexo, educación, ingresos hogar, alcohol, tabaquismo, DM, ECV, el hipotiroidismo subclínico y el hipertiroidismo subclínico)**	Depresión (hipotiroidismo): PHQ-9 score ≥ 10 : OR: 1,15; IC 95 %: 0,39-3,38 PHQ-9 score ≥ 15 : OR: 3,35; IC 95 %: 0,71-15,79
6	Ittermann <i>et al.</i> [17]	BDI-II (Depresión). Puntaje: < 12, normal, y ≥ 12 , alterado Munich Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI) (Ansiedad) (¿punto de corte?)	2142	52,3 % mujeres. Los 428 restantes tenían otros trastornos tiroideos Hipotiroides: (n = 70) Hipotiroides + Otros trastornos tiroideos: BDI-II > 12: 110 (22,3 %) Eutiroides: (n = 1644) BDI-II > 12: 260 (16,1 %)	Regresión de Poisson	Depresión (hipotiroidismo): BDI-II > 12: RR: 1,35; IC 95 %: 0,82-2,21 Ansiedad (hipotiroidismo): M-CIDI Ansiedad excluyendo fobias: RR: 3,10; IC 95 %: 1,68-5,70
7	Kim <i>et al.</i> [18]	Centro de Estudios Epidemiológicos-Depresión (CES-D) versión coreana. Puntaje: > 16, síntomas depresivos	92 206	32,7 % eran mujeres; edad media: 39,9 \pm 6,7 años Hipotiroides: (n = 4384) D: 363 (8,3 %) CES-D: 5,0 \pm 4,2 (Valor $p = 0,50$) Eutiroides: (n = 87822) D: 6960 (7,92 %) CES-D: 5,1 \pm 4,1 (Valor $p = 0,50$)	Regresión de Cox (ajustado por edad, sexo, estrés, centro de estudios)**	Depresión (hipotiroidismo subclínico): HR: 0,97; IC 95 %: 0,87-1,09

8	Larisch <i>et al.</i> [19]	General Health Questionnaire (GHQ-12). Puntaje: > 12	254	71,25 % mujeres. Los 140 restantes eran hipertiroidesos <i>Hipotiroides:</i> (n = 52) 42 Hipotiroidesos GHQ-12: 17 ± 7 y 10 hipotiroidesos subclínicos GHQ-12: 12 ± 5 <i>Eutiroides:</i> (n = 62) GHQ-12: 11 ± 5	Regresión logística (ajustado por edad y sexo)	Depresión (hipotiroidismo): OR: 6,97; IC 95 %: 5,83-8,12 Depresión (hipotiroidismo subclínico): OR: 0,97; IC 95 %: -0,47-2,43
9	Romero-Gómez <i>et al.</i> [20]	Escala hospitalaria de ansiedad y depresión de Zigmond y Snaith (HADS) versión en español de Caro e Ibáñez. Normal: 0 a 7 puntos; dudoso, 8 a 10 puntos, o alterado: ≥ 11 puntos	393	<i>Hipotiroides:</i> (n = 153) D: 20 (13,1 %) (p = 0,003) A: 45 (29,4 %) (p < 0,001) <i>Eutiroides:</i> (n = 240) D: 40 (16,7 %) (p = 0,003) A: 11 (4,6 %) (p < 0,001)	Regresión logística (ajustado por edad e IMC)	Depresión (hipotiroidismo): OR: 3,13; IC 95 %: 1,45-6,73 Ansiedad (hipotiroidismo): OR: 2,08; IC 95 %: 1,28-3,38
10	Shinkov <i>et al.</i> [21]	Escala de depresión de autoevaluación de Zung (SDS). Puntaje: < 49 puntos, sin depresión; 50-59 puntos, depresión leve; 60-69 puntos, depresión moderada, y > 69 puntos, depresión severa	2401	55,97 % mujeres; edad media: 48,7 ± 14,4 años mujeres y 46,5 ± 14,5 años hombres. Los 89 restantes son hipertiroidesos <i>Hipotiroides:</i> (n = 114) D: 49 (42,98 %) <i>Eutiroides:</i> (n = 2198) D: 636 (28,93 %)	Regresión logística (ajustado por sexo, grupo de TSH, edad, IMC y circunferencia de la cintura)	Depresión (hipotiroidismo): OR: 1,80; IC 95 %: 0,71-1,64

A: Ansiedad; D: Depresión; ECV: enfermedad cerebrovascular; .HR: Hazard Ratio; IMC: Índice de masa corporal; OR: Odds Ratio; RP: Razón de prevalencia; RR: Riesgo relativo. ¿?: Resultado desconocido.

* No fueron ajustados por variables de confusión.

** Los ajustes en las regresiones se hacen para maximizar la probabilidad de obtener los datos observados.

Fuente: Elaboración propia.

Hipotiroidismo y depresión

La totalidad de los estudios evaluó la asociación entre el hipotiroidismo y la depresión. Los estudios de Almeida *et al.* [12], Andrade Junior, Pires y Thuler [13], Hong, Noh y Kim [16], Ittermann *et al.* [17], Kim *et al.* [18], Larisch *et al.* [19], Romero-Gómez *et al.* [20] y Shinkov *et al.* [21] evaluaron a población mayor de 18 años, mientras Engum *et al.* [15] y Blum *et al.* [14] evaluaron a mayores de 40 y 70 años de edad respectivamente.

Andrade Junior, Pires y Thuler [13] y Romero-Gómez *et al.* [20] utilizaron el mismo diseño metodológico de casos y controles, incluyendo solo población femeni-

na, evaluando con distintos instrumentos de medición el desenlace, lo que pudo inferir en los resultados. Andrade Junior, Pires y Thuler [13] encontraron una tasa del 28 % de depresión en el total de hipotiroidesos (n = 50), con resultados no significativos (OR: 1,75; IC 95 %: 0,80-3,8). No realizaron análisis de regresión que les permitiera controlar posibles variables de confusión. Por su parte, Romero-Gómez *et al.* [20] encontraron una tasa del 13,1 % de depresión en el total de hipotiroidesos (n = 153), con resultados estadísticamente significativos (OR: 3,13; IC 95 %: 1,45-6,73), ajustados por edad e índice de masa corporal (IMC).

En cada uno de los estudios es clara la pluralidad de los instrumentos de medición. Solo dos estudios, Andrade Junior, Pires y Thuler [13] e Ittermann *et al.* [17], utilizaron el mismo inventario de depresión Beck (BDI) [22], con puntos de corte similares (> 12 vs. > 11). Ittermann *et al.* encontraron una incidencia del 22,3 % en pacientes con trastornos tiroideos; sin embargo, no son explícitos en mencionar la proporción para la población hipotiroidea. No obstante, en ellos se halló un riesgo del 35 % en comparación con la población eutiroidea (RR: 1,35; IC 95 %: 0,82-2,21). Estos datos no son estadísticamente significativos. Por otro lado, Almeida *et al.* [12], quienes utilizaron la misma herramienta (BDI), hallaron significación estadística en sus resultados, presentando una prevalencia de depresión en los pacientes con hipotiroidismo de 2,3 veces respecto a los eutiroideos (IC 95 %: 1,2-4,0).

Blum *et al.* [14], enfocados en población adulta mayor, utilizaron la escala de depresión geriátrica 15 (GDS-15) [23], permitiendo cuantificar el riesgo de desarrollar depresión en los expuestos a hipotiroidismo en un 75 % más respecto de aquellos no expuestos a la misma (IC 95 %: 1,29-2,20). Engum *et al.* [15], quienes incluyeron una población con edad mínima de 40 años y hasta de 89 años, emplearon la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [24], obteniendo una probabilidad del 40 % de que los depresivos hayan sido previamente hipotiroideos respecto de aquellos que no fueron depresivos (IC 95 %: 1,22-1,61). Ambos autores ajustaron sus resultados por edad y sexo.

Finalmente, en los estudios que evaluaron la depresión como desenlace, algunos hallazgos no fueron estadísticamente significativos. Autores como Hong, Noh y Kim [16] encontraron un OR de 1,15 (IC 95 %: 0,39-3,38) para el punto de corte ≥ 10 y un OR de 3,35 (IC 95 %: 0,71-15,79) para el PHQ-9 [25] *score* ≥ 15 . Por su parte, Kim *et al.* [18] y Shinkov *et al.* [21] obtuvieron un HR: 0,97 (IC 95 %: 0,87-1,09) y un OR: 1,80 (IC 95 %:

0,71-1,64) respectivamente. En contraposición, Larisch *et al.* [19] reportaron un OR de hasta 6,97, con significación estadística (IC 95 %: 5,83-8,12) para hipotiroidismo clínico, en contraste con un OR de tan solo 0,97 (IC 95 %: -0,47 a 2,43) para el hipotiroidismo subclínico.

Hipotiroidismo y ansiedad

En cinco de los estudios incluidos, se evaluó la ansiedad como desenlace, y en cada uno de ellos se valoró de forma distinta. De esta manera, Almeida *et al.* [12], usando la HAM-D y HAM-A [26], encontraron que, en los pacientes hipotiroideos, la ansiedad es 40 % más prevalente que en aquellos sin el trastorno tiroideo (IC 95 %: 1,1-1,8). Andrade Junior, Pires y Thuler [13] empleó el inventario de ansiedad de Beck (BAI) validado para el idioma portugués, hallando una probabilidad del 280 % de que los pacientes ansiosos sean hipotiroideos, en comparación con los no ansiosos (IC 95 %: 1,3-6,1). Por su parte, Engum *et al.* [15], quienes utilizaron la HADS [24] con un punto de corte ≥ 8 , registraron una menor probabilidad de solo el 136 % para los mismos grupos comparables (IC 95 %: 1,2-1,54). Mediante la misma escala, en versión en español de Caro e Ibáñez, Romero-Gómez *et al.* [20] estimaron una probabilidad que asciende a 208 % (IC 95 %: 1,28-3,38).

Por último, Ittermann *et al.* [17], a través de la Munich Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI) [27], estimaron un riesgo de desarrollar ansiedad (excluyendo las fobias) de 3,10 veces para los pacientes con hipotiroidismo (IC 95 %: 1,68-5,70) respecto a los eutiroideos.

Riesgo de sesgo de los estudios individuales

Se realizó la valoración individual de cada uno de los 10 artículos incluidos en la revisión sistemática. La Tabla 3 representa los resultados de los estudios incluidos.

Tabla 3. Riesgo de sesgo de los estudios individuales

Artículo	1. Selección de los participantes	2. Control de confusión	3. Datos perdidos	4. Medición de la exposición	5. Medición del desenlace	6. Selección de resultados	7. Valoración global
1. Almeida <i>et al.</i> [12]	☺	☹	☹	☺	☺	☹	☹
2. Andrade Junior, Pires y Thuler [13]	☺	☹	☺	☺	☺	☺	☹
3. Blum <i>et al.</i> [14]	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
4. Engum <i>et al.</i> [15]	☺	☺	☺	☺	☹	☺	☺
5. Hong, Noh y Kim [16]	☺	☺	☺	☺	☹	☺	☹

6. Ittermann <i>et al.</i> [17]	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
7. Kim <i>et al.</i> [18]	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😞
8. R. Larisch <i>et al.</i> [19]	😊	😊	😊	😞	😊	😊	😊
9. Romero Gómez <i>et al.</i> [20]	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
10. Shinkov <i>et al.</i> [21]	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊

😊 = Bajo riesgo; 😞 = Alto riesgo; 😐 = Riesgo poco claro.

Fuente: Elaboración propia.

Riesgo de sesgo entre estudios y otros análisis

El 100 % de los estudios tienen bajo riesgo de sesgo en lo que respecta a la selección de los participantes para tener grupos comparables, y 80 % para el control de potenciales confusores o modificadores de efecto. Por

su parte, el 30 % de los estudios tienen alto riesgo de sesgos, pues presentan alguna amenaza potencial de la validez interna, donde la consideración más relevante es la ausencia de ajuste por variables confusoras en los análisis estadísticos multivariados (véase Figura 2).

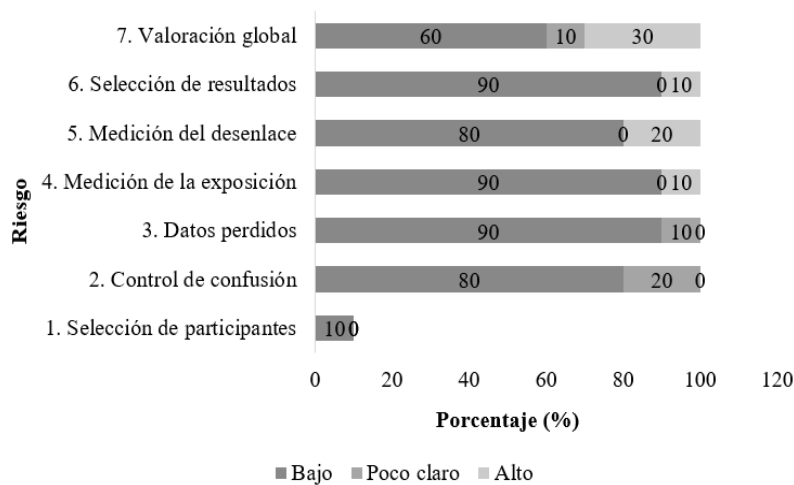


Figura 2. Riesgo de sesgo entre estudios

Discusión

En una revisión realizada por Vincent *et al.*, se detallaron los “defectos estructurales presentes en el cerebro hipotiroideo de ratas; cambios estructurales también observados en el hipotiroidismo de comienzo adulto, como alteraciones del número y distribución de espinas dendríticas en neuronas piramidales” [28], pero reversibles con el tratamiento hormonal demostrado por Ruiz-Marcos *et al.* [29,30]. Con esta base teórica como punto de partida se realiza esta revisión sistemática.

Los hallazgos de esta se centran en diez estudios observacionales ($n = 130\ 591$), solidificando la mejor evidencia proporcionada a través de las medidas epidemiológicas de asociación entre hipotiroidismo y ciertos trastornos mentales. De esta manera, los resultados del análisis revelan que la depresión constituye el desenlace mayormente estudiado, y la hipótesis planteada (“Una mayor asociación entre hipotiroidismo y depresión, ansiedad o psicosis”) se confirma de forma significativa para depresión en un gran número de investigaciones [12,14,15,19,20]; para ansiedad, en otros tantos [12,13,15,17,20], y no se confirma para psicosis,

debido a la escasez de estudios primarios que aborden la temática y en la selección de estudios no fue posible identificar esta relación con el cumplimiento de los criterios de elegibilidad.

Esta revisión sistemática es pionera en el país, incluyendo los trastornos mentales mencionados en la población hipotiroidea. Existen revisiones anteriores en otros países que se limitan a mostrar asociaciones entre hipotiroidismo subclínico y depresión [31,33,34] o con esta alteración del estado ánimo con formas de hipotiroidismo autoinmune [36]. Todas estas difieren de la nuestra, al no incluir todas las formas de hipotiroidismo o pretender demostrar las tres asociaciones con depresión, ansiedad y trastorno psicótico; otras narran desde un enfoque fisiopatológico, sin incluir medidas epidemiológicas como la nuestra [32,35].

Para los profesionales de la medicina que manejen pacientes con hipotiroidismo, es recomendable que se apoyen en el área de salud mental para abarcar a esta población, como medida sanitaria pública, que busque detectar, tratar y retrasar de forma temprana el progreso de trastornos del estado del ánimo, logrando mejorar su percepción de bienestar mental y social, al controlar la causa metabólica desencadenante de estos episodios.

Dentro de las *limitaciones* hay que considerar: 1) la pluralidad de conceptos o la multiplicidad de escalas o herramientas que se encuentran vigentes y que los estudios revisados utilizaron para la medición de depresión y ansiedad generando una alta heterogeneidad de los resultados; 2) la escasez de estudios longitudinales que permiten hablar no solo de asociación, sino también de causalidad, cumpliendo con el criterio de temporalidad de Bradford Hill; 3) la no restricción de artículos publicados y realizados a lo largo de la historia condujo a que un gran número de ellos no estuviese disponible para descarga en internet; sin embargo, se solicitaron a través de un préstamo interbibliotecario con la Universidad CES, o por contacto con autores, pero solo se obtuvo un número reducido de ellos. El resto no se encontraron por temporalidad, revistas no vigentes, *poster* científicos de uso en congresos, y que pudiera encontrarse como literatura gris, o por disposición solo de resumen.

Conclusiones

Los pacientes con hipotiroidismo presentan trastornos psiquiátricos con una mayor frecuencia que los individuos eutiroideos, y dentro de ellos el más frecuente es la depresión, seguido por la ansiedad. No fue posible demostrarlo para trastornos psicóticos, por la escasez de estudios primarios que se ocupen de este tema, por lo que resultaría relevante abordar la asociación entre hipotiroidismo y psicosis en estudios longitudinales con un

tiempo de seguimiento considerable que permita evaluar la causalidad de cada uno de los desenlaces.

La relevancia de los hallazgos nos lleva a replantear sobre las verdaderas causas o comorbilidades asociadas que pueden acompañar el alto número de morbilidad psiquiátrica y su impacto en la salud pública.

Fuentes de financiación

Esta revisión sistemática no fue financiada; se realizó con recursos propios.

Conflictos de interés

Los investigadores declaramos no tener conflicto de intereses.

Declaración de responsabilidad

Los autores aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE).

Declaración de contribución por autores

Gumersindo Serje Galván: revisión crítica del protocolo, formulación de la pregunta, búsqueda en bases de datos, extracción de datos, evaluación de calidad de los estudios, control de calidad en la extracción de los datos, análisis estadístico y revisión crítica del reporte final.

Paula Andrea Salazar Patiño: revisión crítica del protocolo, búsqueda en bases de datos, extracción de datos, evaluación de calidad de los estudios, control de calidad en la extracción de los datos, análisis estadístico y revisión crítica del reporte final.

Guisela Quintero Barbosa: revisión crítica del protocolo, búsqueda en bases de datos, extracción de datos, evaluación de calidad de los estudios, control de calidad en la extracción de los datos, análisis estadístico y revisión crítica del reporte final.

Carlos Alberto Gómez Mercado: revisión crítica del protocolo, búsqueda en bases de datos y revisión crítica del reporte final.

Referencias

- Rodríguez Ramos JF, Boffill Corrales AM, Rodríguez Soria A. Factores de riesgo de las enfermedades tiroideas. Hospital del Seguro Social Ambato. Rev Cienc Médicas [internet]. 2016 [citado 2023 sep. 24]; 20(5):113-28. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942016000500014

2. Ueno S, Tsuboi, Fujimaki, et al. Acute psychosis as an initial manifestation of hypothyroidism: A case report. *J Med Case Reports*. 2015;9:264. doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-015-0744-z>
3. Geffken GR, Ward HE, Staab JP, et al. Psychiatric morbidity in endocrine disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 1998;21(2):473-89. doi: [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(05\)70017-4](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(05)70017-4)
4. Duntas LH, Maillis A. Hypothyroidism and depression: Salient aspects of pathogenesis and management. *Minerva Endocrinol* [internet]. 2013 [citado 2022 mar. 20]; 38(4):365-77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24285104/>
5. Baumgartner C, Blum MR, Rodondi N. Subclinical hypothyroidism: Summary of evidence in 2014. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w14058. <https://doi.org/10.4414/smw.2014.14058>
6. Constant EL, Adam S, Seron X, et al. Anxiety and depression, attention, and executive functions in hypothyroidism. *J Int Neuropsychol Soc*. 2005;11(5):535-44. doi: <https://doi.org/10.1017/s1355617705050642>
7. Demartini B, Ranieri R, Masu A, et al. Depressive symptoms and major depressive disorder in patients affected by subclinical hypothyroidism: a cross-sectional study. *J Nerv Ment Dis*. 2014;202(8):603-7. doi: <https://doi.org/10.1097/nmd.0000000000000168>
8. Silva SO e, Chan IT, Lobo Santos MA, et al. Impact of thyroid status and age on comprehensive geriatric assessment. *Endocrine*. 2014;47(1):255-65. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0077-x>
9. Vargas Navarro P, Ibañez Pinilla EA, Galeano España A, et al. Prevalence of Hypothyroidism in Major Psychiatric Disorders in Hospitalised Patients in Montserrat Hospital During the period March to October 2010. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2017;46(3):140-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rcpeng.2017.06.001>
10. Regier DA, Kuhl EA, Kupfer DJ. The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatry*. 2013;12(2):92-98. doi: <https://doi.org/10.1002/wps.20050>
11. Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Vol. 4. Chippenham, Wiltshire Great Britain: John Wiley & Sons; 2011. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook>
12. Almeida C, Brasil MA, Costa AJL, et al. Subclinical hypothyroidism: Psychiatric disorders and symptoms. *Bras Psiquiatr*. 2007;29(2):157-9. doi: <https://doi.org/10.1590/s1516-44462007000200013>
13. Andrade Junior NE, Pires MLE, Thuler LCS. Sintomas depressivos e ansiosos em mulheres com hipotireoidismo. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(7):321-6. doi: <https://doi.org/10.1590/s0100-72032010000700003>
14. Blum MR, Wijsman LW, Virgini VS, et al. Subclinical thyroid dysfunction and depressive symptoms among the elderly: A prospective cohort study. *Neuroendocrinology*. 2016;103(3-4):291-9. doi: <https://doi.org/10.1159/000437387>
15. Engum A, Bjero T, et al. An association between depression, anxiety and thyroid function—a clinical fact or an artefact? *Acta Psychiatr Scand*. julio de 2002;106(1):27-34. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.01250.x>
16. Hong JW, Noh JH, Kim DJ. Association between subclinical thyroid dysfunction and depressive symptoms in the Korean adult population: The 2014 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202258. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202258>
17. Ittermann T, Völzke H, Baumeister SE, et al. Diagnosed thyroid disorders are associated with depression and anxiety. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2015;50(9):1417-25. doi: <https://doi.org/10.1007/s00127-015-1043-0>
18. Kim JS, Zhang Y, Chang Y, et al. Subclinical hypothyroidism and incident depression in young and middle-age adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(5):1827-33. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2017-01247>
19. Larisch R, Kley K, Nikolaus S, et al. Depression and anxiety in different thyroid function states. *Horm Metab Res*. 2004;36(9):650-3. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2004-825925>
20. Romero-Gómez B, Guerrero-Alonso P, Carmona-Torres JM, et al. Mood disorders in levothyroxine-Treated hypothyroid women. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(23). doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph16234776>
21. Shinkov AD, Borisova AMI, Kovacheva RD, et al. Influence of serum levels of thyroid-stimulating hormone and anti-thyroid peroxidase antibodies, age and gender on depression as measured by the Zung Self-Rating Depression Scale. *Folia Med (Plovdiv)*. 2014;56(1):24-31. doi: <https://doi.org/10.2478/folemed-2014-0004>
22. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4(6):561-71. doi: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
23. Yesavage JA. Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacol Bull* [internet]. 1988 [citado 2022 mar. 20]; 24(4):709-11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3249773/>
24. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
25. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. septiembre de 2001;16(9):606-13. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>
26. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56-62. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
27. Lachner G, Wittchen HU, Perkonig A, et al. Structure, content and reliability of the Munich-Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI) substance use sections. *Eur Addict Res*. marzo de 1998;4(1-2):28-41. doi: <https://doi.org/10.1159/000018922>
28. Vincent J, Legrand C, Rabié A, Legrand J. Effects of thyroid hormone on synaptogenesis in the molecular layer of the developing rat cerebellum. *J Physiol (Paris)* [internet]. 1982 [citado 2023 jun. 7]; 78(8):729-38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7187447/>
29. Ruiz-Marcos A, Cartagena Abella P, García García A, et al. Rapid effects of adult-onset hypothyroidism on dendritic spines of pyramidal cells of the rat cerebral cortex. *Exp Brain Res*. 1988;73(3):583-8. doi: <https://doi.org/10.1007/bf00406617>
30. Ruiz-Marcos A, Sanchez-Toscano F, Obregon MJ, et al. Thyroxine treatment and recovery of hypothyroidism-induced pyramidal cell damage. *Brain Res*. 1982;239(2):559-74. doi: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)90530-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(82)90530-3)
31. Zhao T, Chen BM, et al. Subclinical hypothyroidism and depression: A meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2018;8:239. doi: <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0283-7>
32. Nuguru SP, Rachakonda S, Sripathi S, et al. Hypothyroidism and depression: A narrative review. *Cureus*. 2022;14(8):e28201. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.28201>
33. Airaksinen J, Komulainen K, García-Velázquez R, et al. Subclinical hypothyroidism and symptoms of depression: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHA-

- NES). *Compr Psychiatry*. 2021;109:152253. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2021.152253>
34. Loh HH, Lim LL, et al. Association between subclinical hypothyroidism and depression: An updated systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):12. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-018-2006-2>
35. Jurado-Flores M, Warda F, Mooradian A. Pathophysiology and clinical features of neuropsychiatric manifestations of thyroid disease. *J Endocr Soc*. 2022;6(2):bvab194. DOI: <https://doi.org/10.1210/endo/bvab194>
36. Kotkowska Z, Strzelecki D. Depression and Autoimmune Hypothyroidism-Their Relationship and the Effects of Treating Psychiatric and Thyroid Disorders on Changes in Clinical and Biochemical Parameters Including BDNF and Other Cytokines-A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(4):391. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15040391>