

Revisión de Tema

Manifestaciones psiquiátricas asociadas a trastornos neuroendocrinos: artículo de revisión

Psychiatric manifestations of neuroendocrine disorders: review article

GABRIEL OVIEDO¹ , ANGELA IRAGORRI² , JUAN MANUEL ORJUELA³ , NATALIA CAMPO-RIVERA⁴ 
YESSID CEBALLOS⁵ , LUIS FELIPE OROZCO-CABAL⁶ 

Resumen

El comportamiento humano y las enfermedades mentales se ven estrechamente influenciados por el funcionamiento del sistema endocrino y el entendimiento de esta relación se ha podido construir a partir de estudio de la Neurociencia. Una gran cantidad de personas con trastornos neuroendocrinos presentan manifestaciones psiquiátricas y estas pueden incluso anteceder al diagnóstico del trastorno neuroendocrino. Estas manifestaciones disminuyen de cierta medida al instaurarse el manejo del trastorno, pero en algunas ocasiones, requieren manejo psicoterapéutico o farmacológico específico. Este artículo de revisión pretende informar y sensibilizar al lector sobre el porqué de esta frecuente asociación; ilustra las presentaciones clínicas más habituales y postula algunas estrategias terapéuticas. Los trastornos neuroendocrinos a tratar son: el hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipoparatiroidismo, hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison, hiperprolactinemia, trastorno dismórfico premenstrual, hiperandrogenismo de origen ovárico, e hipogonadismo. Es importante también enfatizar que el correcto manejo de estos pacientes requerirá de la participación de un grupo interdisciplinario.

Palabras Clave: Neuroendocrino; Manifestaciones psiquiátricas; Psiquiatría de enlace.

Abstract

Human behavior and mental diseases are influenced by the endocrine system. This relationship was understood through Neuroscience. Psychiatric manifestations are common among people with neuroendocrine disorders and can even occur before the neuroendocrine disorder is diagnosed. These manifestations often diminish

¹ Profesor Asociado, Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Centro de Memoria y Cognición Intellectus, Bogotá DC, Colombia. Especialista en Psiquiatría y Psiquiatra de Enlace, Magister en Neuropsicofarmacología Clínica. e-mail: goviedo@javeriana.edu.co

² Profesora, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá DC., Colombia. Especialista en Neurología y Psiquiatría, Hospital Universitario San Ignacio, Centro de Memoria y Cognición Intellectus. e-mail: airagorri@javeriana.edu.co

³ Especialista en Neuropsiquiatra, Universidad Nacional Autónoma de México. e-mail: orjuela.j@javeriana.edu.co

⁴ Residente de Medicina Interna, Grupo de investigación GIMI, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. e-mail: nataliacamporivera@gmail.com

⁵ Residente de Medicina Interna, Grupo de investigación GIMI 1, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. e-mail: yessid-ceballos@unilibre.edu.co

⁶ Grupo de Trabajo en Neuropsiquiatría, Bogotá DC., Colombia, doctor en Neurociencias. e-mail: lorozcocabal@gmail.com

Recibido: noviembre 11 de 2021

Revisado: diciembre 12 de 2021

Aceptado: diciembre 16 de 2021

Cómo citar: Oviedo G, Iragorri A, Orjuela JM, Campo-Rivera N, Ceballos Y, Orozco-Cabal LF. Manifestaciones psiquiátricas asociadas a trastornos neuroendocrinos: artículo de revisión. *Rev Colomb Salud Libre*. 2021; 16 (2): e417390. <https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2021v16n2.7390>

<https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2021v16n2.7390>

after treatment for the disorder is started. However, psychotherapy and specific pharmacological treatment may be required. This review article intends to increase awareness about why mental diseases and psychiatric manifestations are frequently associated, illustrate the most common clinical presentations, and advise therapeutic strategies. The neuroendocrine disorders discussed are hypothyroidism, hyperthyroidism, hypoparathyroidism, hyperparathyroidism, Cushing syndrome, Addison's disease, hyperprolactinemia, premenstrual dysphoric disorder, ovarian hyperandrogenism, and hypogonadism. It is important to emphasize that these patients need an interdisciplinary plan of care.

Keywords: Neuroendocrine; Psychiatric manifestations; Liaison psychiatry.

Introducción

El comportamiento humano y las enfermedades mentales se ven estrechamente influenciados por el funcionamiento del sistema endocrino. Una gran cantidad de personas con trastornos neuroendocrinos presentan manifestaciones psiquiátricas. Estas manifestaciones disminuyen de cierta medida al instaurarse el manejo del trastorno, pero en algunas ocasiones, requieren manejo psicoterapéutico o farmacológico específico. Este artículo de revisión pretende informar y sensibilizar al lector sobre el porqué de esta frecuente asociación; ilustra las presentaciones clínicas más habituales y postula algunas estrategias terapéuticas.

El creciente entendimiento de las interacciones entre el comportamiento, los sistemas nervioso, endocrino e inmune en la salud humana, ha conducido al reconocimiento de un intrincado sistema psiconeuroendocrino-inmunológico que juega un papel fundamental tanto, en la regulación de los estilos de resiliencia de los seres humanos, como también, en las patologías relacionadas con estrés o en patologías neuroendocrinas como la acromegalia¹⁻⁴. Por ejemplo, el factor

liberador de corticotropina (de sus siglas en inglés CRF o CRH) y los péptidos asociados a CRF han sido ampliamente reconocidos como péptidos del eje hipotálamo-hipófisis-glándula suprarrenal que regulan la secreción de hormonas en el organismo (p.ej., ACTH). No obstante, evidencia reciente indica que el CRF actúa por fuera del eje, a nivel del sistema nervioso central como un neuroregulador en circuitos sinápticos específicos para regular el comportamiento y de manera independiente, pero interrelacionada con este eje¹⁻². Estudios de inmunohistoquímica, radioinmunoensayo y de expresión de ARNm indican que el CRF y sus receptores se encuentran ampliamente distribuidos en el sistema nervioso y que sus propiedades de liberación son similares a las de las aminas biógenas³. El CRF ejerce un efecto regulador sobre los efectos moduladores de las aminas biógenas en los potenciales postsinápticos dependientes de glutamato y GABA, y se esta manera optimiza la neurotransmisión en los sistemas relacionados con la regulación del comportamiento. Finalmente, alteraciones del sistema de CRF central están asociadas con patologías psiquiátricas frecuentemente relacionadas con el estrés como son la depresión, la ansiedad y otras como las adicciones. Por lo anterior, se ha postulado que los antagonistas de receptores de CRF pueden tener un papel en el tratamiento de estos trastornos¹.

Este artículo de revisión reconoce los circuitos psiconeuroendocrino-inmunológicos como importantes mediadores de procesos de salud y enfermedad en el organismo humano, al resumir la evidencia acumulada sobre alteraciones psiquiátricas presentes en trastornos o alteraciones neuroendocrinas selectas. El objetivo principal es sensibilizar a los médicos especialistas o no en salud mental, respecto a la presencia de alteraciones psiquiátricas en estas personas para favorecer su tratamiento temprano, multidisciplinario e integral.

Alteraciones del eje tiroideo

Los aspectos neuropsiquiátricos relacionados con la actividad tiroidea se han identificado desde hace más de 200 años⁴. La síntesis de hormonas tiroideas tiene lugar en los folículos globulares de la glándula tiroidea. Este órgano fija y transporta yoduros a los aminoácidos presentes en la tiroglobulina para generar las hormonas tiroideas T4 y T3. La síntesis y liberación es estimulada por la TRH en el hipotálamo y su acción es modulada por la T3 por medio de retroalimentación negativa^{4,5}. La secreción de T4 es estimulada por la hormona estimulante de tiroides (TSH) desde la hipófisis. La TSH presenta una actividad pulsátil y su pico nocturno se produce entre las 12 y las 3am. La mediación biológica asociada con la inhibición de la secreción de TSH se ha relacionado con el cortisol, la serotonina, la testosterona, la dopamina y la somatostatina⁶⁻⁸. El eje tiroideo cumple una función primordial en el metabolismo, repercute en la termogénesis, la función cardíaca y la cognición, interactuando de forma concurrente con las catecolaminas. Las hormonas tiroideas intervienen de forma crítica en el desarrollo del sistema nervioso central en aspectos relacionados con la diferenciación, migración y mielinización neuronal.¹¹⁻¹³

Hipotiroidismo

En la mayoría de los individuos con depresión, los niveles basales de TSH y T3 se encuentran dentro de límites normales, aunque alrededor de un tercio de los pacientes tienen niveles anormales de TSH. En la prueba TRH/TSH, consistente en la medición basal de TSH por inmunoensayo y la posterior aplicación intravenosa de 200 a 500 mcg de TRH con la medición subsecuente de los niveles de TSH a los 25 y 90 minutos, el 25 % de los pacientes con depresión tienen una respuesta plana luego de la administración de TRH definida por un incremento en la TSH menor a 5mU/ml; siendo mayor la correlación en depresión unipolar. Se considera que un bajo tono adrenérgico en asociación con un desbalance

noradrenérgico/serotoninérgico puede explicar este hallazgo¹³⁻¹⁹.

Existe una sobreposición sindrómica entre las manifestaciones clínicas de la depresión en relación con las del hipotiroidismo destacándose entre ellas, la bradipsiquia y la fatiga^{4,6}. En los cuadros de hipotiroidismo severo se puede observar un episodio depresivo grave con características melancólicas y hay descripciones de casos con sintomatología psicótica polimorfa²⁰⁻²². De hecho, el término locura mixedematosa acuñado por Asher en 1944, se ha usado en la literatura para ejemplificar algunos casos de franca psicosis con elementos delirantes y fenómenos sensorio-perceptivos complejos. Estos síntomas son usualmente precedidos por síntomas físicos de hipotiroidismo por varios meses^{8,22}.

Mientras que en el hipotiroidismo subclínico, definido como una concentración elevada de niveles de TSH y niveles circulantes normales de T4L y T3,^{7,8} no se ha evidenciado una asociación clara entre la condición y la presencia de síntomas neuropsiquiátricos⁴. La presentación clínica de un trastorno depresivo debido a hipotiroidismo tiende a remitir con la administración de hormonas tiroideas, hallazgo que llevó a la consideración de la administración de estos compuestos para el aumento de la respuesta y potenciación terapéutica de los antidepresivos en depresión primaria^{6,9}. Los primeros ensayos clínicos de combinación de hormonas tiroideas y antidepresivos tricíclicos (ATC) se hicieron hace más de 35 años en pacientes eutiroides con depresión y esta estrategia continúa vigente dentro de la aproximación algorítmica en depresión monopolar refractaria^{10,27-30}. Así mismo, es importante anotar que el hipotiroidismo se ha asociado como un factor de riesgo para Enfermedad de Alzheimer especialmente en mujeres¹¹.

Hipertiroidismo

El hipertiroidismo puede ocurrir debido a enfermedad de Graves, un tumor hipofisiario

Tabla 1. Hallazgos de laboratorio en las alteraciones de paratiroides

Alteración	Ca	P	Paratohormona
Hipoparatiroidismo	Disminuido	Aumentado	Disminuido
Hiperparatiroidismo	Aumentado	Disminuido	Aumentado
Pseudohipoparatiroidismo	Disminuido	Aumentado	Aumentado

Fuente: Jamal & Miller (2013).

hipersecretor de TSH, tejidos tiroideos ectópicos, entre otros^{31,32}. La tirotoxicosis se diagnostica cuando un paciente tiene un nivel muy bajo de TSH usualmente $< 0.1\text{mIU/L}$ e incremento de los niveles de T4 y T3 en asociación con las características clínicas específicas. En el cuadro clínico desde el punto de vista psiquiátrico, existe mayor prevalencia de alteraciones secundarias entre ellas la ansiedad de tipo generalizada o paroxística, delirium, psicosis, manía, catatonia, agitación psicomotora, depresión, apatía extrema y trastornos neurocognitivos^{33,34}. Desafortunadamente, varias alteraciones psiquiátricas son con frecuencia consideradas dentro de cuadros primarios llevando a diferir el diagnóstico de la enfermedad tiroidea subyacente¹². Los estudios que han abordado pacientes con hipertiroidismo subclínico han sido consistentes en encontrar alteraciones psiquiátricas asociadas como ansiedad y depresión¹³. Se ha dirigido una especial atención en publicaciones recientes al papel del estrés como factor precipitante del estado hipertiroideo¹⁴.

Litio y Función Tiroidea

La toxicidad de las sales de litio sobre la glándula tiroidea resultando en hipotiroidismo ocurre en un 5 % a 35% de los pacientes tratados con este medicamento¹⁵. Las sales de litio se concentran en la glándula tiroidea y sus efectos antitiroideos son bien conocidos, aunque los mecanismos estructurales no están completamente dilucidados. Se postula que el litio inhibe procesos celulares mediados por AMPc, bloqueando la vía de la señalización intracelular del fosfoinositol-bisfosfato¹⁶. Adicionalmente, se considera que

el litio puede interactuar con los microtúbulos tiroideos, afectando el recambio de la hormona tiroidea y de forma subsecuente, resulta en la inhibición en la transformación periférica y cerebral de T4 en T3¹⁷.

Este efecto se presenta con distintos grados de severidad oscilando entre formas subclínicas hasta mixedema, siendo mayor el riesgo de desarrollo de estas alteraciones en el sexo femenino¹⁵. Otros factores de riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo inducido por litio son: la vulnerabilidad para tiroiditis autoinmune, familiares en primer rango con alteraciones tiroideas, duración prolongada del tratamiento, sobrepeso durante el tratamiento y edad mayor a 50 años^{38,39}. De forma paradójica, un 1 a 3 % de los pacientes puede desarrollar hipertiroidismo asociado a tiroiditis autoinmune¹⁸.

Alteraciones de las paratiroides

La paratohormona, producida por las 4 glándulas paratiroides, regula los niveles de calcio sérico. La secreción de paratohormona es regulada por las concentraciones séricas de calcio: cuando los niveles de calcio disminuyen aumenta la liberación de paratohormona, y con altas concentraciones de calcio, su secreción se inhibe¹⁹. La paratohormona aumenta los niveles séricos de calcio al promover la resorción ósea, estimular los riñones para aumentar la retención de calcio y aumentar la absorción intestinal de este electrolito (Tabla 1)¹⁹. Las alteraciones del metabolismo de la paratohormona producen manifestaciones clínicas secundarias principalmente a hipocalcemia en el hipoparatiroidismo e hipercalcemia en el hiperparatiroidismo²⁰.

<https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2021v16n2.7390>

Hipoparatiroidismo

Las etiologías más frecuentes son la quirúrgica por resección accidental de las glándulas paratiroides durante una tiroidectomía o la resección planeada de las paratiroides (80-90%) y la de origen autoinmune^{19,21}. La hipocalcemia resultante es la responsable de los signos clínicos que acompañan al hipoparatiroidismo. La clínica depende de la rapidez de instauración de la hipocalcemia. Al menos la mitad de los casos atribuibles a la cirugía presentan síntomas psiquiátricos, en forma aguda, mientras que en los casos de etiología autoinmune son más frecuentes los síntomas psiquiátricos crónicos²¹.

La semiología psíquica de la hipocalcemia aguda más frecuentes son el síndrome confusional agudo (*delirium*) y la psicosis. En la hipocalcemia crónica son más frecuentes los síntomas de ansiedad, irritabilidad, labilidad emocional, depresión, psicosis, alteración de la memoria y, en algunos casos, discapacidad intelectual²¹.

La severidad de los síntomas clínicos determina el tratamiento. En casos de hipocalcemia aguda severa, asociada a tétanos o convulsiones, se requerirá tratamiento en una unidad de cuidados intensivos, administración de calcio endovenoso (gluconato de calcio). Es importante tratar la hipomagnesemia y el déficit de vitamina D en caso de estar presentes²⁰. La mayoría de los síntomas psiquiátricos responden bien al tratamiento médico, pero ocasionalmente persisten algunos síntomas residuales. En casos de síndrome confusional agudo puede ser de utilidad los medicamentos antipsicóticos atípicos²⁰.

Hiperparatiroidismo

Constituye una de las patologías endocrinológicas más frecuentes, que además suele no ser diagnosticada hasta estadios avanzados. Es más frecuente en mujeres (2:1) entre 50 y 60 años. El 85% de los casos se debe a adenoma paratiroideo, el 15% restante a hiperplasia glandular que puede ir asociada

a una neoplasia endocrina múltiple de tipo I o II^{19,21}.

Algunas personas son asintomáticas¹⁹, pero la sintomatología psiquiátrica está presente en 2/3 de los casos y en ocasiones es el único síntoma del hiperparatiroidismo²¹.

Las manifestaciones psiquiátricas más comunes son ánimo triste, apatía e irritabilidad^{21,22}, lentificación del pensamiento, fallas atencionales y de memoria de trabajo¹⁹. Otros síntomas que pueden aparecer son: falta de iniciativa y espontaneidad, retardo psicomotor generalizado y ansiedad. En las crisis paratiroideas pueden producirse reacciones psicóticas agudas con alucinaciones visuales y auditivas, ideación paranoide, agresividad y síndrome confusional agudo^{19,21}.

Algunos síntomas somáticos incluyen cefalea, debilidad muscular, estreñimiento, anorexia con pérdida de peso, náusea y vómito, úlcera péptica, pancreatitis aguda, HTA, arritmias, poliuria y polidipsia, nefrocalcinosis, urolitiasis, prurito, queratopatía en banda y osteopenia.

La posibilidad de un hiperparatiroidismo debe descartarse en los casos de presencia de trastorno del estado de ánimo con deterioro cognoscitivo progresivo y cambios de personalidad inespecíficos sin antecedentes personales ni familiares de trastorno del estado de ánimo. En estas situaciones, una cuidadosa exploración clínica y la presencia de los síntomas somáticos antes mencionados nos deben ayudar a orientar el proceso²¹.

Alteraciones del eje adrenal

Las anormalidades del sistema neuroendocrino han permitido revelar algunas pistas sobre los factores hormonales que regulan los estados emocionales, la cognición, los procesos de sensopercepción y el contacto con la realidad, entre otros. Existe una alta correlación entre las alteraciones del sistema adrenal y la aparición de trastornos psiquiátricos como depresión, ansiedad, manía y psicosis. A continuación, se describirán dos

<https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2021v16n2.7390>

entidades importantes cuyos aspectos psico-neuro-endocrinológicos deben ser tenidos en cuenta^{21,25}.

Enfermedad de Addison

La insuficiencia adrenal primaria o Enfermedad de Addison (EA) generalmente se acompaña, además de los síntomas físicos clásicos como hipotensión, hipoglicemia e hiperpigmentación, de múltiples síntomas neuropsiquiátricos. Los más frecuentes son apatía, retraimiento social, disminución de la libido, fatiga, anhedonia (pérdida del placer por actividades que previamente lo eran), pobreza ideativa y negativismo; estos síntomas alcanzan una prevalencia que oscila entre un 60 a 90%. Los síntomas podrían presentarse de forma aislada o como parte de un episodio depresivo. Otra manifestación clínica frecuentemente encontrada en sujetos con EA son las alteraciones cognitivas, principalmente las fallas de memoria reciente. Durante la crisis addisoniana podrían experimentar delirium, desorientación, confusión y psicosis^{19,21}.

Síndrome de Cushing

El Síndrome de Cushing (SC) es causado por la exposición crónica y excesiva de glucocorticoides cuyo origen puede ser atribuido a múltiples etiologías. La causa más frecuente (60-80%) corresponde a un adenoma hipofisario productor de hormona corticotropina (ACTH). Esto resulta en una hiperplasia bilateral secundaria de las cortezas adrenales y es conocido como enfermedad de Cushing^{23,25}.

Los pacientes con SC frecuentemente experimentan, además de los cambios físicos clásicos como obesidad central, cara en luna llena, acné, hirsutismo, giba de búfalo, estrías violáceas, hipertensión arterial y diabetes, otras manifestaciones clínicas a nivel de salud mental²⁶.

Depresión

La depresión es la entidad más frecuentemente

asociada al SC, estimándose una prevalencia que oscila entre el 50 y 70%²⁴. En la cuarta parte de los casos puede aparecer como síntoma prodrómico del SC²⁵. Los factores de riesgo están dados por la edad avanzada, género femenino, niveles elevados de cortisol en orina, ausencia de adenoma hipofisario y una condición clínica con mayor compromiso sistémico²⁴. Los criterios diagnósticos del trastorno depresivo mayor según el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales en su quinta versión (DSM-5) se muestran en la Tabla 2; aunque es importante aclarar que, en este caso, el trastorno depresivo también se podría considerar secundario a enfermedad médica (Tablas 2 y 3).

Su alta prevalencia sugiere un mecanismo fisiopatológico común. Se ha documentado una fuerte asociación entre hipercortisolemia y depresión, siendo frecuente la aparición de ésta última asociada al uso de corticoides exógenos. También se ha demostrado que la liberación sostenida de cortisol altera los sistemas de receptores 5HT-1A y 5HT-2 que son fundamentales para la regulación del ánimo y están involucrados en la fisiopatología de la depresión²⁶. En los últimos años, se ha enfatizado el efecto deletéreo que tiene la hipercortisolemia en los procesos de neurogénesis a nivel del giro dentado de la formación hipocampal. Esto se ha vinculado a una importante atrofia hipocampal y la consecuente aparición de síntomas depresivos que revierten (tanto la depresión como la atrofia hipocampal) al disminuir la producción de cortisol²⁷. A pesar de esta evidencia, es importante entender que el trastorno depresivo es una entidad compleja y multifactorial donde convergen elementos genéticos, ambientales, rasgos de personalidad y condiciones médicas asociadas.

Manía

Alrededor del 30% de los pacientes con SC podrían presentar un episodio de manía o hipomanía durante el curso de la enfermedad^{24,27}. La presentación clínica

Tabla 2. Criterios diagnósticos para trastorno depresivo mayor (DSM-5)

Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer.

A.

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío, sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas.
2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días.
3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso.
4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días.
6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada.
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días.
9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco.

Fuente: American Psychiatric Association - APA. (2014).

Tabla 3. Trastorno depresivo asociado a enfermedad médica (DSM-5)

Un período importante y persistente de estado de ánimo deprimido o una disminución notable del interés o placer por todas o casi todas las actividades predomina en el cuadro clínico.

Existen pruebas a partir de la historia clínica, la exploración física o los análisis de laboratorio de que el trastorno es la consecuencia fisiopatológica directa de otra afección médica.

La alteración no se explica mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno de adaptación, con estado de ánimo deprimido, en el que el factor de estrés es una afección médica grave).

El trastorno no se produce exclusivamente durante el curso de un síndrome confusional.

El trastorno causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

American Psychiatric Association - APA. (2014).



Tabla 4. Criterios diagnósticos para Manía (DSM-5)

A. Un período bien definido de estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía dirigida a un objetivo, que dura como mínimo una semana y está presente la mayor parte del día, casi todos los días (o cualquier duración si se necesita hospitalización).

B. Durante el período de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía o actividad, existen tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) en un grado significativo y representan un cambio notorio del comportamiento habitual:

- Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.
- Disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado después de sólo tres horas de sueño).
- Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación.
- Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.
- Facilidad de distracción (es decir, la atención cambia demasiado fácilmente a estímulos externos poco importantes o irrelevantes), según se informa o se observa
- Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o sexual) o agitación psicomotora (es decir, actividad sin ningún propósito no dirigida a un objetivo).
- Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (p. ej., dedicarse de forma desenfrenada a compras, juergas, indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes).

C. La alteración del estado del ánimo es suficientemente grave para causar un deterioro importante en el funcionamiento social o laboral, para necesitar hospitalización con el fin de evitar el daño a sí mismo o a otros, o porque existen características psicóticas.

D. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento, otro tratamiento) o a otra afección médica.

Fuente: American Psychiatric Association - APA. (2014).

generalmente se asocia a un importante grado de inestabilidad afectiva y puede ser una de las manifestaciones más tempranas. En la Tabla 4 se presentan los criterios para episodio maníaco descrito por el DSM-5.

Ansiedad

Algunos estudios han evidenciado una alta prevalencia de trastornos de ansiedad relacionados con el SC. En un estudio realizado por Loosen *et al.*, el 79% de los sujetos con SC cumplía criterios para trastorno de ansiedad generalizada y el 53% para trastorno de pánico²⁸, datos que están muy por encima de las prevalencias habituales para estos trastornos en la población general. Es importante considerar que la alta prevalencia de síntomas ansiosos podría estar en relación con la comorbilidad depresión, y por lo tanto tratarse de una condición mixta.

Psicosis

El estudio del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA), ha permitido una mejor comprensión de los mecanismos biológicos que vinculan el estrés y la psicosis (ideas delirantes y/o alucinaciones). Múltiples investigadores han documentado elevados niveles de cortisol, ACTH y ausencia de supresión del cortisol a la administración de dexametasona (test de supresión a la dexametasona) en episodios psicóticos agudos asociados a esquizofrenia y a trastornos afectivos²⁹.

Varios estudios han demostrado que el volumen de la hipófisis es mayor en sujetos que debutan con un primer episodio psicótico, o que están en etapas prodrómicas para psicosis, en comparación con controles sanos, lo cual sugiere una hiperactividad del eje HHA en esta población^{30,31}.

<https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2021v16n2.7390>

Tabla 5. Causas de hiperprolactinemia

- **Fisiológicas:** sueño, ejercicio, coito, embarazo y posparto, estrés y lactancia
- **Patológicas:** trastornos hipotálamo hipofisarios (prolactinoma, acromegalia, trastornos infiltrativos)
- **Otros trastornos:** hipotiroidismo primario, convulsiones, ovario poliquístico, insuficiencia renal, cirrosis
- **Farmacológicas:** antipsicóticos (haloperidol, fenotiazinas risperidona), Antihipertensivos metildopa, verapamilo), Metoclopramida, opiodes y cocaína, ISRSs, antidepresivos tricíclicos, Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)

Fuente: Capozzi, Scambia (2015).

La posible explicación fisiopatológica que vincula la hiperactividad del eje HHA y la presencia de psicosis, parece estar relacionada con el efecto positivo y sinérgico de los glucocorticoides sobre el sistema dopaminérgico en circuitos mesolímbicos³².

Hiperprolactinemia

La prolactina es un polipéptido sintetizado y secretado por células basófilas lactotropas en la hipófisis anterior, así como en otros tejidos con múltiples funciones. Su secreción es inhibida de forma tónica por neuronas dopaminérgicas localizadas en los núcleos arqueado y paraventricular del hipotálamo que se proyectan a la hipófisis anterior a través el tracto tuberoinfundibular. Así mismo, su producción está regulada por un asa de retroalimentación positiva en donde la hormona liberadora de tiotropina, péptidos opioides e histidina, entre otras, tienen un efecto estimulante en su liberación³³. Esta hormona se asocia con la función maternal y su liberación aumenta de forma fisiológica durante el embarazo y la lactancia. La distribución de los receptores de prolactina es variable y no posee un órgano blanco específico³⁴.

La prolactina de forma patológicamente elevada ejerce un efecto supresor en la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotropina aboliendo así la secreción de la hormona folículo estimulante (FSH) y de hormona luteinizante (LH) que regulan

la producción y liberación de esteroides gonadales³⁵⁻³⁷. La constelación sintomática asociada está dada por disfunción sexual, oligo-amenorrea, galactorrea, infertilidad y cambios en el estado de como galactorrea e hipogonadismo es ampliamente variable y se considera que oscila entre 60 a 100ng/ml^{36,37}. La hiperprolactinemia es un trastorno hormonal hipofisario observado con frecuencia en la práctica clínica con una prevalencia estimada de 0.4% en la población general^{36,38,39}. En la práctica psiquiátrica los estados de hiperprolactinemia tienen dos focos fundamentales: los pacientes con esta condición tienen tasas altas de depresión y ansiedad, adicionalmente la elevación sostenida de la prolactina es frecuente en el contexto del tratamiento con antipsicóticos^{37,38}. Los adenomas secretores de prolactina son los tumores secretores más comunes de la hipófisis y con frecuencia se manifiestan con amenorrea en mujeres, así como con disfunción eréctil e infertilidad en hombres. Dependiendo del tamaño del tumor la expresión sintomática puede estar dada por alteraciones visuales y cefalea, como en el caso de los tumores mayores a 10mm de diámetro³⁹ (Tabla 5).

Hiperprolactinemia secundaria a psicofármacos

El tracto túbero - infundibular de la dopamina se proyecta desde el hipotálamo a la glándula hipófisis e inhibe de forma tónica la liberación de prolactina. La mayoría de los antipsicóticos convencionales reducen la actividad en esta

vía bloqueando los receptores de dopamina D2 generando un aumento en sus niveles suprimiendo la influencia inhibitoria de la dopamina³³. El grado de hiperprolactinemia depende del porcentaje de ocupación de receptores D2 y su correlación es directamente proporcional al nivel de potencia del medicamento³³. La mediación de la serotonina en la elevación de la prolactina se hace a través de receptores 5HT1A y 5HT2A; se ha correlacionado hiperprolactinemia con los antidepresivos tricíclicos e ISRS exceptuando la sertralina, que rara vez se ha asociado con esta condición³⁸⁻⁴⁰.

Los antipsicóticos de primera generación han sido asociados con frecuencia con la elevación en los niveles de prolactina y en menor grado a la presentación de síndrome metabólico⁴¹. Entre este grupo de medicamentos, el haloperidol es la medicación con mayor asociación en términos de potencia y elevación de los niveles de prolactina⁴². Medicamentos con perfiles atípicos mixtos como el amisulpiride y de segunda generación, como la risperidona y la paliperidona, se correlacionan con altas tasas de elevación de la prolactina⁴³⁻⁴⁵.

Varios estudios de casos y controles han demostrado la relación entre el riesgo de fractura y el uso de antipsicóticos; en estos estudios se observó un incremento del riesgo relativo de 1.2 a 3 entre los individuos que recibían antipsicóticos^{42,64,65}.

En conclusión, la medición de la prolactina como un aspecto vincular entre la psiquiatría y la endocrinología, orienta situaciones clínicas especiales dentro del tratamiento antipsicótico que pueden en ocasiones ser difíciles de esclarecer en el contexto de una patología psiquiátrica primaria en donde podemos encontrar disminución de la libido, así como otras disfunciones sexuales. Las perspectivas clínicas acerca de la neurobiología de la interacción córtico-límbica hipotálamo – hipofiso-prolactínica suponen un importante campo de investigación con repercusiones diagnósticas y terapéuticas.

Eje gonadal

Con el paso de los años, las hormonas de la reproducción han cobrado un importante rol en la comprensión de algunos problemas de salud mental. Con bastante frecuencia encontramos una alta correlación entre la aparición de síntomas afectivos y los diferentes momentos del ciclo ovárico, el período perimenopáusico, del embarazo y son frecuentes en pacientes con hiperandrogenismo ovárico. Igualmente, se han documentado casos de psicosis y alto riesgo de suicidio en sujetos con trastornos bipolares que expresan niveles elevados de testosterona.

Trastorno disfórico premenstrual

Comúnmente se observan cambios de humor en la mayoría de las mujeres según el momento del ciclo menstrual. Al parecer, algunas mujeres son especialmente sensibles a los cambios en los niveles de las hormonas reproductivas y no a concentraciones específicas. El trastorno disfórico premenstrual es una condición clínica que está confinada a la fase lútea del ciclo ovárico y cuyos síntomas son suficientemente severos como para generar malestar clínicamente significativo e interferir con el desempeño de las actividades de la vida cotidiana⁴⁶⁻⁵⁰. Las mujeres que refieren síntomas premenstruales tienen mayor probabilidad de experimentar depresión postparto y posiblemente mayores cambios afectivos en el período perimenopáusico⁵¹⁻⁵⁴.

El estradiol tiene una importante influencia sobre el sistema serotoninérgico a diferentes niveles, ya sea en la síntesis (mediante la enzima triptófano-hidroxilasa), a nivel del funcionamiento de los receptores (5HT-1A, 5HT-2A) y de los transportadores transmembrana^{47,67}.

Los síntomas comúnmente manifestados incluyen labilidad afectiva, irritabilidad, depresión y ansiedad. En la Tabla 6 se anexan los criterios diagnósticos según el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales en su quinta versión (DSM-5).

Tabla 6. Criterios diagnósticos para el trastorno disfórico premenstrual según DSM-5

A. En la mayoría de los ciclos menstruales, al menos cinco síntomas han de estar presentes en la última semana antes del inicio de la menstruación, empezar a *mejorar* unos días después del inicio de la menstruación y hacerse *mínimos* o desaparecer en la semana después de la menstruación.

B. Uno (o más) de los síntomas siguientes han de estar presentes:

1. Labilidad afectiva intensa (p. ej., cambios de humor; de repente está triste o llorosa, o aumento de la sensibilidad al rechazo).
2. Irritabilidad intensa, o enfado o aumento de los conflictos interpersonales.
3. Estado del ánimo intensamente deprimido, sentimiento de desesperanza o ideas de autodesprecio.
4. Ansiedad, tensión, y/o sensación intensa de estar excitada o con los nervios de punta.

C. Uno (o más) de los síntomas siguientes también han de estar presentes, hasta llegar a un total de *cinco* síntomas cuando se combinan con los síntomas del Criterio B.

1. Disminución del interés por las actividades habituales (p. ej., trabajo, escuela, amigos, aficiones).
2. Dificultad subjetiva de concentración.
3. Letargo, fatigabilidad fácil o intensa falta de energía.
4. Cambio importante del apetito, sobrealimentación o anhelo de alimentos específicos.
5. Hipersomnias o insomnio.
6. Sensación de estar agobiada o sin control.
7. Síntomas físicos como dolor o tumefacción mamaria, dolor articular o muscular, sensación de “hinchazón” o aumento de peso.

D. Los síntomas se asocian a malestar clínicamente significativo o interferencia en el trabajo, la escuela, las actividades sociales habituales o la relación con otras personas (p. ej., evitación de actividades sociales; disminución de la productividad y la eficiencia en el trabajo, la escuela o en casa).

E. La alteración no es simplemente una exacerbación de los síntomas de otro trastorno, como el trastorno de depresión mayor, el trastorno de pánico, el trastorno depresivo persistente (distimia) o un trastorno de la personalidad (aunque puede coexistir con cualquiera de estos).

F. El Criterio A se ha de confirmar mediante evaluaciones diarias prospectivas durante al menos dos ciclos sintomáticos.

G. Los síntomas no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento, otro tratamiento) o a otra afección médica (p. ej., hipertiroidismo).

Fuente: American Psychiatric Association - APA. (2014).

En cuanto al tratamiento se ha demostrado que tanto la terapia cognitivo conductual como el manejo con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden ser útiles⁴⁸. De estos últimos, los más utilizados son fluoxetina, sertralina y paroxetina.

Perimenopausia y menopausia

Se considera menopausia cuando han transcurrido 12 meses de amenorrea y perimenopausia al período previo a este hecho. La menopausia o cese de la ovulación, aparece generalmente entre los 47 y 53 años.

El hipoestrogenismo conlleva a accesos de calor, trastornos del sueño, sequedad vaginal, cambios en funciones cognitivas y afectivas. La asociación entre síntomas psiquiátricos y menopausia es controvertida. Aunque algunos estudios no muestran incremento de la psicopatología en este período, en general, se ha descrito un aumento en la prevalencia de depresión y ansiedad^{49,50}, los cuales parecen ser producto de la interrelación entre factores biológicos y psicosociales. Los factores biológicos incluyen la reducción de la producción ovárica de estradiol, cambios hipotalámicos relacionados con la edad, incremento en la proporción de estrona en comparación con el estradiol y descenso en la producción de andrógenos ováricos. Sin embargo, recientemente algunos autores han refutado estos hallazgos al no encontrar diferencias en los niveles plasmáticos de dehidroepiandrosterona en mujeres con depresión perimenopáusica versus controles sanos ni niveles anormalmente disminuidos de estrógenos^{50,51}. Los factores psicosociales suelen estar derivados del duelo a la fertilidad (pasar de una etapa fértil a no fértil), las actitudes frente al envejecimiento, cambios en el trabajo, jubilación, aparición de otras enfermedades y fallecimientos^{52,66}.

A pesar de no haberse demostrado diferencias significativas en los niveles hormonales durante la depresión perimenopáusica, dos estudios aleatorizados han reportado efectos terapéuticos con el uso de estradiol⁵⁰⁻⁵². Hoy en día, se considera que la administración exógena de estrógenos podría funcionar como agente favorecedor del efecto antidepressivo. Igualmente, el uso de fármacos antidepressivos como fluoxetina, venlafaxina y paroxetina, contribuyen a disminuir los sofocos y los síntomas depresivos^{46-48,52}.

Hiperandrogenismo de origen ovárico

El hiperandrogenismo de origen ovárico es una de las entidades endocrinológicas de mayor prevalencia, afectando entre un 5-10% de las mujeres en edad fértil⁵³. La

comorbilidad con trastornos psiquiátricos alcanza una prevalencia del 56.9%⁵⁴. De éstos, los trastornos afectivos representan un 78%, siendo el trastorno depresivo mayor la entidad más frecuente (26.4%), seguido por el trastorno bipolar (11.1%)⁵⁴. Existe una relación cercana entre el trastorno bipolar (TB) y el hiperandrogenismo de origen ovárico. Por un lado, el tratamiento del TB requiere uso de moduladores afectivos como el ácido valproico, el cual, ante exposiciones prolongadas, puede generar hiperandrogenismo ovárico como efecto adverso. Por otra parte, múltiples estudios han documentado una alta prevalencia de TB en mujeres con antecedente de hiperandrogenismo ovárico, de manera que las alteraciones hormonales podrían preceder o incluso ser parte de los cambios endocrinológicos intrínsecos del trastorno bipolar⁵⁵. Los estados hiperandrogénicos frecuentemente se acompañan de sentimientos disfóricos, estados emocionales estresantes y severas dificultades en habilidades sociales y de la vida cotidiana. Scaruffi et al, documentaron una elevada prevalencia de trastornos de personalidad, principalmente histriónico y narcisista, asociados a altos niveles de ansiedad en población con hiperandrogenismo de origen ovárico⁵⁶.

Es importante mencionar que pese a que las pacientes no desarrollen síntomas suficientes para categorizarlas dentro de una enfermedad mental establecida, la hipertricosis, el acné, las dificultades con la fertilidad, el sobrepeso o incluso la obesidad; pueden repercutir en la autoestima y en las relaciones interpersonales de estas mujeres, por lo tanto, los médicos deberán estar atentos para acompañar y solucionar en la medida de lo posible, las dificultades que esta condición acarrea en su bienestar psicosocial^{55,56}.

Testosterona y psicopatología

Además de las funciones gonadales, la testosterona tiene múltiples efectos sobre el sistema nervioso central. La testosterona puede influenciar la función neuronal a través de su

unión a receptores intracelulares, modulación de ligandos en canales iónicos y a través de su unión a receptores de diferentes neurotransmisores.

El efecto más conocido es la influencia que tiene sobre conductas instintivas agresivas y sexuales⁵⁷, sin embargo, se ha documentado un importante rol de la testosterona en la fisiopatología de los trastornos afectivos y la conducta suicida. Algunos estudios han revelado cierto grado de hipogonadismo en hombres que cursan un episodio depresivo⁵⁸ y por lo tanto, se ha planteado que la terapia de reemplazo con testosterona podría mejorar estos síntomas, atribuyéndole ciertas propiedades antidepressivas.

Los niveles elevados de testosterona en el líquido cefalorraquídeo se han asociado a conductas agresivas-impulsivas en alcohólicos y trastornos de personalidad sociopáticos⁵⁹. En cuanto al riesgo de suicidio y los niveles de testosterona, un estudio llevado a cabo por Sher et al, en pacientes con diagnósticos de trastorno bipolar, reveló que los hombres con altos niveles de testosterona presentan una tasa elevada de episodios maníacos e intentos de suicidio⁶⁰.

Alteraciones del eje somatotropo

Los efectos de la Hormona de crecimiento (GH) y de su mediador, Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), en el organismo han sido ampliamente estudiados, así como el beneficio derivado del tratamiento de los trastornos neuroendocrinos asociados a estas hormonas y sus mediadores sobre el sistema cardiovascular y el metabolismo. No obstante, es menos conocido el efecto de la GH y del IGF-1 a nivel central⁶¹.

La evidencia acumulada indica que GH e IGF-1 pueden tener un efecto a nivel central donde actúan por vía autocrina o paracrina en áreas selectas del sistema nervioso central. Específicamente, se ha demostrado la presencia de ARN mensajero para GH en muestras de la corteza fronto-parietal y

temporal en humanos, y para IGF-1 en el tallo cerebral, cerebelo y corteza en ratas^{62,63}.

Sievers et al. condujeron un estudio transversal donde compararon 81 pacientes con acromegalia contra 3281 controles con enfermedad somática crónica y 430 sujetos sin enfermedad somática crónica para determinar diferencias en trastornos psiquiátricos definidos por criterios del DSM-5 utilizando entrevistas estructuradas. Sus hallazgos demuestran que los pacientes con acromegalia tienen aumento de la frecuencia de trastornos del afecto a lo largo de la vida (34,6% vs 21,9% en los pacientes con trastornos somáticos crónicos y 11,1% en los controles sin trastornos somáticos crónicos), particularmente trastornos depresivo mayor y distimia (OR:4,1 [1.8-9.4] p=0.001; OR: 3.1 [1.7-6.0] p=0.000; respectivamente) comparados con controles con enfermedades somáticas crónicas⁶².

Estudios adicionales respecto a los rasgos de personalidad de sujetos con tumores hipofisarios y adenomas productores de GH, han revelado que los pacientes con acromegalia presentan menores rasgos de carácter impulsivo y de búsqueda de novedades comparados con la población general^{62,63}. Lo anterior puede tener un impacto sobre el cuidado integral de los pacientes y la adherencia de los mismos a los tratamientos prescritos.

Conclusión

El sistema nervioso central y el sistema endocrino se encuentran estrechamente relacionados; por lo tanto, es relativamente frecuente encontrar alteraciones psiquiátricas que son manifestaciones clínicas o incluso preceden al desarrollo y diagnóstico de patologías endocrinas como lo son: las alteraciones del eje tiroideo, del eje gonadal, adrenal y somatotropo, la alteración de la función de las glándulas paratiroides y la presencia de hiperprolactinemia. A su vez, algunos medicamentos empleados para

el tratamiento de enfermedades mentales pueden ocasionar trastornos endocrinos en algunos pacientes^{68,69}.

Es importante generar conciencia en los profesionales de la salud que tratan pacientes con enfermedades del sistema endocrino, para que indaguen e identifiquen las alteraciones psiquiátricas asociadas a estas enfermedades. De igual modo, se debe garantizar la participación de profesionales en salud mental en el tratamiento de los pacientes que presentan alteraciones psiquiátricas, bien sea para el seguimiento de estos síntomas, para la realización de psicoterapia o para el inicio de medicamentos destinados al tratamiento de las alteraciones del ánimo, de la conducta y de los síntomas psicóticos^{70,71}.

Conflicto de interés

Luis Felipe Orozco Cabal es empleado de Productor Roche S.A.

Fuente de financiación

Elaborado con fondos propios del Grupo de Trabajo en Neuropsiquiatría. No recibió fuentes externas de financiamiento.

Referencias

1. Orozco-Cabal L, Pollandt S, Liu J, Shinnick-Gallagher P, Gallagher JP. Regulation of synaptic transmission by CRF receptors. *Rev Neurosci*. 2006;17(3):279-307.
2. Gallagher JP, Orozco-Cabal LF, Liu J, Shinnick-Gallagher P. Synaptic physiology of central CRH system. *Eur J Pharmacol*. 2008;583(2-3):215-225.
3. Liu J, Yu B, Orozco-Cabal L, et al. Chronic cocaine administration switches corticotropin-releasing factor2 receptor-mediated depression to facilitation of glutamatergic transmission in the lateral septum. *J Neurosci*. 2005;25(3):577-583.
4. Feldman AZ, Shrestha RT, Hennessey JV. Neuropsychiatric manifestations of thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(3):453-476.
5. Stathatos N. Thyroid physiology. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):165-173.
6. Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(10):1101-1114.
7. Waring AC, Arnold AM, Newman AB, Buzkova P, Hirsch C, Cappola AR. Longitudinal changes in

- thyroid function in the oldest old and survival: the cardiovascular health study all-stars study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3944-3950.
8. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43(1):55-68.
9. Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Spencer D, Fava M. The STAR*D study: treating depression in the real world. *Cleve Clin J Med*. 2008;75(1):57-66.
10. McIntyre RS, Filteau MJ, Martin L, et al. Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *J Affect Disord*. 2014;156:1-7.
11. Tan ZS, Beiser A, Vasan RS, et al. Thyroid function and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 2008;168(14):1514-1520.
12. Bommer M, Eversmann T, Pickardt R, Leonhardt A, Naber D. Psychopathological and neuropsychological symptoms in patients with subclinical and remitted hyperthyroidism. *Klin Wochenschr*. 1990;68(11):552-558.
13. Sait Gönen M, Kisakol G, Savas Cilli A, et al. Assessment of anxiety in subclinical thyroid disorders. *Endocr J*. 2004;51(3):311-315.
14. Vita R, Lapa D, Trimarchi F, Benvenega S. Stress triggers the onset and the recurrences of hyperthyroidism in patients with Graves' disease. *Endocrine*. 2015;48(1):254-263.
15. Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry*. 1999;175:336-339.
16. Kibirige D, Luzinda K, Ssekitoleso R. Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities: a current perspective. *Thyroid Res*. 2013;6(1):3.
17. Sierra P, Cámara R, Tobella H, Livianos L. What is the real significance and management of major thyroid disorders in bipolar patients? *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2014;7(2):88-95.
18. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, et al. Comparison of radioiodine with radioiodine plus lithium in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):499-503.
19. Geffken GR, Ward HE, Staab JP, Carmichael SL, Evans DL. Psychiatric morbidity in endocrine disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 1998;21(2):473-489.
20. Kamboj MK, Tareen RS. Management of non-psychiatric medical conditions presenting with psychiatric manifestations. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(1):219-41.
21. Valera Besard B, Soria Dorado MA, Piédrola Maroto G, Hidalgo Tenorio MC. Manifestaciones psiquiátricas secundarias a las principales enfermedades endocrinológicas. *An. Med Interna*. 2003;20:206-12.
22. Altay H, Zorlu A, Kocum HT, Demircan S, Yilmaz N, Yilmaz MB. Relationship between parathyroid hormone and depression in heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(4):915-923.

23. Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for Cushing disease. A report of 216 cases. *Ann Intern Med.* 1988;109(6):487-493.
24. Bratek A, Koźmin-Burzyńska A, Górniak E, Krysta K. Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. *Psychiatr Danub.* 2015;27 Suppl 1:S339-S343.
25. Kelly WF. Psychiatric aspects of Cushing's syndrome. *QJM.* 1996;89(7):543-551.
26. Sonino N, Fallo F, Fava GA. Psychosomatic aspects of Cushing's syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11(2):95-104.
27. Starkman MN, Giordani B, Gebarski SS, Berent S, Schork MA, Schteingart DE. Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease. *Biol Psychiatry.* 1999;46(12):1595-1602.
28. Loosen PT, Chambliss B, DeBold CR, Shelton R, Orth DN. Psychiatric phenomenology in Cushing's disease. *Pharmacopsychiatry.* 1992;25(4):192-198.
29. Ryan MC, Sharifi N, Condren R, Thakore JH. Evidence of basal pituitary-adrenal overactivity in first episode, drug naïve patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29(8):1065-1070.
30. Lorentzen R, Kjær JN, Østergaard SD, Madsen MM. Thyroid hormone treatment in the management of treatment-resistant unipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2020;141(4):316-326.
31. MacMaster FP, El-Sheikh R, Upadhyaya AR, Nutche J, Rosenberg DR, Keshavan M. Effect of antipsychotics on pituitary gland volume in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a pilot study. *Schizophr Res.* 2007;92(1-3):207-210.
32. Walker E, Mittal V, Tessner K. Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol.* 2008;4:189-216.
33. Fitzgerald P, Dinan TG. Prolactin and dopamine: what is the connection? A review article. *J Psychopharmacol.* 2008;22(2 Suppl):12-19.
34. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev.* 2000;80(4):1523-1631.
35. Bernard V, Young J, Chanson P, Binart N. New insights in prolactin: pathological implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(5):265-275.
36. Perry BI, Goldring KJ, Menon SJ. Prolactin monitoring in the acute psychiatry setting. *Psychiatry Res.* 2016;235:104-109.
37. Nicholas L, Dawkins K, Golden RN. Psychoneuroendocrinology of depression. Prolactin. *Psychiatr Clin North Am.* 1998;21(2):341-358.
38. Ajmal A, Joffe H, Nachtigall LB. Psychotropic-induced hyperprolactinemia: a clinical review. *Psychosomatics.* 2014;55(1):29-36.
39. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(1):71-78.
40. Molitch ME. Drugs and prolactin. *Pituitary.* 2008;11(2):209-218.
41. Oviedo GF, Gómez Restrepo C, Bohórquez Peñaranda A, et al. Evaluación y seguimiento metabólico del paciente con diagnóstico de esquizofrenia [Metabolic Control, Evaluation and Follow-up Interventions in Patients With Schizophrenia]. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2015;44(4):220-229.
42. Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(12):1607-1761.
43. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013;382(9896):951-962.
44. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone for treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008;34(3):419-422.
45. Casey DE, Carson WH, Saha AR, et al. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;166(4):391-399.
46. Rubinow DR, Schmidt PJ. Gonadal steroid regulation of mood: the lessons of premenstrual syndrome. *Front Neuroendocrinol.* 2006;27(2):210-216.
47. Rubinow DR, Schmidt PJ, Roca CA. Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biol Psychiatry.* 1998;44(9):839-850.
48. Freeman EW. Current update of hormonal and psychotropic drug treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2002;4(6):435-440.
49. Avis NE, McKinlay SM. The Massachusetts Women's Health Study: an epidemiologic investigation of the menopause. *J Am Med Womens Assoc (1972).* 1995;50(2):45-63.
50. Schmidt PJ. Mood, depression, and reproductive hormones in the menopausal transition. *Am J Med.* 2005;118 Suppl 12B:54-58.
51. Schmidt PJ, Murphy JH, Haq N, Danaceau MA, St Clair L. Basal plasma hormone levels in depressed perimenopausal women. *Psychoneuroendocrinology.* 2002;27(8):907-920.
52. Wariso BA, Guerrieri GM, Thompson K, et al. Depression during the menopause transition: impact on quality of life, social adjustment, and disability. *Arch Womens Ment Health.* 2017;20(2):273-282.
53. McCartney CR, Marshall JC. CLINICAL PRACTICE. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 2016;375(1):54-64.
54. Rodriguez-Paris D, Remlinger-Molenda A, Kurzawa R, et al. Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Psychiatr Pol.* 2019;53(4):955-966.
55. Rasgon NL, Altshuler LL, Gudeman D, et al. Medication status and polycystic ovary syndrome in women with bipolar disorder: a preliminary report. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(3):173-178.
56. Scaruffi E, Gambineri A, Cattaneo S, Turra J, Vettor R, Mioni R. Personality and psychiatric disorders in women affected by polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:185.

57. Ebinger M, Sievers C, Ivan D, Schneider HJ, Stalla GK. Is there a neuroendocrinological rationale for testosterone as a therapeutic option in depression? *J Psychopharmacol.* 2009;23(7):841-853.
58. Almeida OP, Waterreus A, Spry N, Flicker L, Martins RN. One year follow-up study of the association between chemical castration, sex hormones, beta-amyloid, memory and depression in men. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29(8):1071-1081.
59. Virkkunen M, Rawlings R, Tokola R, et al. CSF biochemistries, glucose metabolism, and diurnal activity rhythms in alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51(1):20-27.
60. Sher L, Grunebaum MF, Sullivan GM, et al. Testosterone levels in suicide attempters with bipolar disorder. *J Psychiatr Res.* 2012;46(10):1267-1271.
61. Schneider HJ, Pagotto U, Stalla GK. Central effects of the somatotrophic system. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(5):377-392.
62. Sievers C, Dimopoulou C, Pfister H, et al. Prevalence of mental disorders in acromegaly: a cross-sectional study in 81 acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(5):691-701.
63. Tiemensma J, Biermasz NR, van der Mast RC, et al. Increased psychopathology and maladaptive personality traits, but normal cognitive functioning, in patients after long-term cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):E392-E402.
64. Hugenholtz GW, Heerdink ER, van Staa TP, Nolen WA, Egberts AC. Risk of hip/femur fractures in patients using antipsychotics. *Bone.* 2005;37(6):864-870
65. Howard L, Kirkwood G, Leese M. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2007;190:129-134.
66. Stewart DE, Boydell KM. Psychologic distress during menopause: associations across the reproductive life cycle. *Int J Psychiatry Med.* 1993;23(2):157-162.
67. McEwen BS, Alves SE. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev.* 1999;20(3):279-307.
68. Athanasoulia-Kaspar AP, Popp KH, Stalla GK. Neuropsychiatric and metabolic aspects of dopaminergic therapy: perspectives from an endocrinologist and a psychiatrist. *Endocr Connect.* 2018;7(2):R88-R94.
69. Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(1):63-73.
70. Tost M, Monreal JA, Armario A, et al. Targeting Hormones for Improving Cognition in Major Mood Disorders and Schizophrenia: Thyroid Hormones and Prolactin. *Clin Drug Investig.* 2020;40(1):1-14.
71. Sánchez-González R, Monteagudo-Gimeno E, Rodríguez-Urrutia A, et al. Psychotic disorders versus other psychiatric diagnoses in consultation-liaison psychiatry: 10 years of a single-center experience. *Actas Esp Psiquiatr.* 2019;47(4):149-157.