

# Diagnóstico Diferencial de la Ansiedad y Enfermedad Tiroidea

## Differential Diagnosis between Anxiety and Thyroid Disease

José Roberto Galindo\*, Elena N. Reyes\*\*

\*Médico Residente de Segundo año del Postgrado de Psiquiatría de Honduras

\*\* Médico Psiquiatra

### Resumen

Las hormonas tiroideas juegan un papel crítico en el desarrollo y maduración del sistema nervioso central, así como en el funcionamiento cerebral. Las enfermedades tiroideas pueden exhibir síntomas neuropsiquiátricos que simulan enfermedades como ansiedad/depresión, o estas a su vez traslaparse con manifestaciones de disfunción tiroidea. Las explicaciones fisiopatológicas de ésta relación radican en las alteraciones que ocurren en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides y en el sistema de neurotransmisores. Existen algunos indicios clínicos que pueden ser orientadores al momento de la evaluación inicial. El tamizaje rutinario en la población psiquiátrica no es contribuyente a menos que haya evidencia clínica de disfunción tiroidea, aunque debe mantenerse un alto índice de sospecha. La decisión de la intervención terapéutica debe ir basada según la individualización de cada caso por los criterios clínicos y la causalidad de las alteraciones en las pruebas tiroideas. Siempre se debe considerar si estas alteraciones son verdaderas patologías tiroideas o si son resultado de la enfermedad psiquiátrica aguda o efecto adverso del mismo tratamiento psiquiátrico.

*Palabras Clave: psiquiatría, ansiedad, hipertiroidismo, hipotiroidismo, enfermedad tiroidea*

### Abstract

Thyroid hormones play a critical role in the central nervous system's development and maturation, as well as brain functioning. Thyroid disease can exhibit neuropsychiatric symptoms that resemble anxiety or depression and these in turn overlap with manifestations of thyroid dysfunction. Physiopathologic explanations of this relation are based on alterations of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis and the neurotransmission system. There is some clinical evidence that can be guiding in the initial workup. Routinary screening is discouraged in the psychiatric population unless there is some clinical evidence of thyroid dysfunction, although a high suspicion rate must always be kept. The decision of therapeutic intervention relies on patient individualization based on clinical criteria and thyroid dysfunction causality. It must always be considered if these alterations are true thyroid disease or are result of acute psychiatric disease and even of psychiatric treatment.

*Keywords: psychiatry, anxiety, hyperthyroidism, hypothyroidism, thyroid disease*

## INTRODUCCIÓN

Por más de un siglo se ha sabido que la enfermedad tiroidea puede ocasionar manifestaciones psiquiátricas secundarias que pueden ser corregidas al reestablecer la correcta función tiroidea.<sup>(40)</sup> Se han documentado una gama de síntomas neuropsiquiátricos incluyendo no solo ansiedad sino también depresión, manía, psicosis y demencia que simboliza su importancia en la práctica clínica psiquiátrica.<sup>(41)</sup> La asociación entre trastornos de ansiedad y enfermedad médica ha sido poco estudiada, pese a que la ansiedad es de los trastornos mentales más prevalentes.<sup>(42)</sup> A pesar de esto, la información disponible es controversial, algunos autores no han encontrado mayores prevalencias de función tiroidea anormal en la población psiquiátrica, entendido desde su relación de causalidad, mientras que otros estudios poblacionales asocian directamente la patología tiroidea con mayor morbilidad psiquiátrica y vice versa.<sup>(43-45)</sup> Algunos estudios recientes si han encontrado variaciones genéticas individuales de proteínas relacionadas con el eje tiroideo que hacen entender el efecto hormonal tiroideo sobre la enfermedad mental y que relacionan directamente la función de éste con las manifestaciones psiquiátricas.<sup>(46)</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de hipertiroidismo subclínico va de 0.2-11.8% y de hipotiroidismo subclínico de 4-10%. Por otro lado, las prevalencias de alteraciones tiroideas varían de 7-33% en la población psiquiátrica. En cambio, 2/3 de los pacientes con enfermedad tiroidea tendrán alteraciones psiquiátricas.<sup>(47)</sup> De un 1-4% de personas con trastornos

afectivos son abiertamente hipotiroideos y de un 4-40% pueden tener hipotiroidismo subclínico. Las mujeres parecen estar más predispuestas que los hombres a desarrollar sintomatología relacionada a la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo.<sup>(48)</sup> De hecho, la enfermedad tiroidea afecta más a mujeres que hombres, así como a pacientes geriátricos más que a jóvenes.<sup>(41)</sup> Complicaciones graves como la tormenta tiroidea tienen tasas de mortalidad variables, en el rango de 10-75%.<sup>(49)</sup> Solo un 10% de pacientes con tirotoxicosis tendrán enfermedad psiquiátrica evidente.<sup>(50)</sup> Los trastornos depresivos ocurren en un 31-69% de los pacientes hipertiroides y los trastornos ansiosos en un 60%. De un 5-15% de los pacientes hipotiroideos tendrán alguna forma de psicosis, mientras que en los hipertiroides estos síntomas son raros y se limitan a reportes de casos.<sup>(40)</sup> Las anormalidades tiroideas tienden a relacionarse con la severidad de la psicopatología subyacente y con la fase de resolución de los síntomas agudos, usualmente en un período de 1 a 4 semanas.<sup>(41)</sup> Sin embargo, incluso con la restauración de la función tiroidea, solo un 50% de los pacientes se recuperarán por completo mientras que el resto exhibirá una condición psiquiátrica crónica en donde un 35% solo tendrá una remisión parcial.<sup>(40)</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

Las asociaciones entre ansiedad y enfermedad médica pueden ser explicadas por procesos biológicos como la carga alostática (o desgaste fisiológico), inflamación, reactividad hipotálamo-pituitario-adrenal y otras respuestas neuroendocrinas; así como el propio discomfort asociado a las enfermedades médicas.<sup>(42)</sup>

Las hormonas tiroideas ejercen un efecto complejo en los receptores adrenérgicos. El mecanismo exacto es desconocido pero la hipersensibilidad de los receptores catecolaminérgicos probablemente está involucrada.<sup>(47)</sup> La fisiopatología puede estar mediada en parte por citocinas proinflamatorias incluyendo IL-6, IL-1 y factor de necrosis tumoral- $\alpha$  que actúan sobre el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo. Se ha encontrado una alta variabilidad en los resultados de las pruebas tiroideas, incluyendo hipertiroxinemia, hipotiroxinemia, niveles elevados o suprimidos de TSH; la razón para ésta variabilidad permanece incierta. Un mecanismo fisiopatológico propuesto incluye la implicación directa de los neurotransmisores noradrenalina, serotonina y dopamina o hipersecreción central de TSH.  
(41, 50, 51)

El efecto de las catecolaminas se ve incrementado por las hormonas tiroideas, afectando la función neuropsiquiátrica. Esto es posible ya que se aumenta la actividad y cantidad de receptores Beta-Catecolaminérgicos en diferentes áreas cerebrales.<sup>(47)</sup>

Algunos otros mecanismos propuestos son:

1. En los pacientes con tirotoxicosis la hiperactividad adrenérgica producida por las hormonas tiroideas puede ser la causa de los síntomas psiquiátricos.  
(49)
2. Las drogas de abuso también pueden alterar las pruebas tiroideas.
3. Algunos medicamentos también pueden causar alteración de las pruebas tiroideas que no necesariamente signifiquen enfermedad tiroidea

4. Otros medicamentos como carbamazepina y litio que si ocasionan verdaderas alteraciones en la función tiroidea.<sup>(41)</sup>
5. El exceso de T3 en regiones cerebrales como corteza e hipocampo podrían ser el origen de síntomas psiquiátricos tales como psicosis, ansiedad, agitación y manía.<sup>(49)</sup>

Muchas estructuras límbicas con receptores de hormona tiroidea se han implicado en la patogénesis de los trastornos afectivos. La influencia directa de las hormonas tiroideas deriva de la amplia distribución de receptores T3 en el cerebro.<sup>(47)</sup>

## **HORMONAS TIROIDEAS Y SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)**

Las hormonas tiroideas son producidas en la glándula tiroidea y liberadas al torrente sanguíneo donde ejercen sus efectos mediante diferentes mecanismos.<sup>(52)</sup> Las hormonas tiroideas deben cruzar la barrera hematoencefálica mediante mecanismos de transporte dependientes de energía para llegar al sistema nervioso central. El Transportador monocarboxilato 8 (MCT8) es un transportador específico para las hormonas tiroideas, es decir, permite y facilita la entrada tanto de T3 (Triyodotironina) como T4 (Tiroxina) hacia el cerebro y otros órganos.<sup>(46, 53)</sup> Las hormonas tiroideas forman parte de un proceso crítico para el desarrollo de varios tejidos, especialmente el cerebral, durante el embarazo y el período postnatal.<sup>(46, 54)</sup> Así mismo, juegan un rol importante en el funcionamiento del cerebro adulto. Aún más, la ansiedad así como la depresión y la función cognitiva disminuida son síntomas comunes de los trastornos tiroideos<sup>(55)</sup>; y también se han encontrado alteraciones metabólicas y

autoinmunes relacionadas con trastornos mentales, especialmente trastornos del afecto.<sup>(43)</sup> Esto está sustentado por el hecho que los receptores de las hormonas tiroideas están ampliamente distribuidos en regiones cerebrales que regulan la cognición y el ánimo.

Las hormonas T3 y T4 se unen a 3 receptores nucleares: TR $\alpha$ 1, TR $\beta$ 1 y TR $\beta$ 2. Estos receptores regulan la transcripción génica vía ligando-dependiente y ligando-independiente. La TR $\alpha$ 1 tiene una amplia distribución en el sistema límbico y cuando éste está disminuido en número o afinidad se relaciona con mayores niveles de ansiedad. Una predicción de esto sería que los estados de hipotiroidismo serían una mayor causa de ansiedad, lo cual es consistente con los estudios hechos en humanos. El hipotiroidismo además reduce ciertas proteínas como neuroserpina en las espinas dendríticas de neuronas hipocámpicas, es posible que la ansiedad afectada por el hipotiroidismo se correlacione con la densidad de las espinas. Sin embargo, estos datos son correlativos y no causales ya que podrían haber muchos factores que ejerzan influencia sobre la densidad de las espinas dendríticas, así como de su funcionamiento.<sup>(56)</sup>

## CAUSA

Factores ambientales y genéticos (deficiencia de yodo, disfunción tiroidea materna, malformaciones neonatales tiroideas) pueden contribuir a la aparición de déficits neurológicos y alteraciones psiquiátricas relacionadas con disfunción tiroidea.<sup>(46)</sup>

Las teorías de la patogénesis genética relacionan los genes HLA-Bw35 y HLA-B8 (común entre enfermedad de Graves y

trastornos afectivos).<sup>(47)</sup> Mutaciones del gen del transportador de monocarboxilato 8 (MCT8) pueden causar hipotiroidismo neuronal específico.<sup>(46,57)</sup> En los adultos los efectos en el funcionamiento mental son más leves y son considerados factores de riesgo más que causales. Las alteraciones tiroideas francas se limitan usualmente a depresión, ansiedad y deterioro cognitivo reversible.<sup>(46)</sup> Algunos meta-análisis han asociado los síntomas depresivos con aumentos de T4 y descensos de T3, que usualmente se correlacionarían con sintomatología ansiosa; lo que indica que los efectos de la hormona tiroidea difieran en poblaciones normales comparado con pacientes con enfermedad tiroidea; por tanto, la evaluación siempre debe ser individualizada. Es de utilidad, sin embargo, mencionar que no todas las anomalías tiroideas significan verdaderas patologías tiroideas, por lo que un estudio cuidadoso y una interpretación adecuada son necesarios.<sup>(41)</sup>

## CLÍNICA

Tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo se asocian a ansiedad<sup>(47)</sup>, cambios en el estado de ánimo y el desempeño intelectual. Síndromes específicos de ansiedad descritos en asociación con hipertiroidismo incluyen trastorno de ansiedad generalizada, ataque de pánico y agorafobia.<sup>(58)</sup> Hay muy pocos estudios sobre la asociación de los trastornos ansiosos y disfunción tiroidea subclínica.<sup>(47)</sup> Aunque el hipotiroidismo es más comúnmente asociado con depresión, la ansiedad puede ser la presentación inicial; la cual se ha descrito en 30-40% de los pacientes con presentación hipotiroidea aguda.<sup>(58)</sup>

El hipertiroidismo o tirotoxicosis se acompaña de disforia, ansiedad, descargas neurovegetativas (temblor, taquicardia, diaforesis, palpitaciones) inquietud, labilidad emocional, alteración de la concentración; que pueden ser muy similares a estados ansiosos. La anhedonia, la hipersomnia y la constipación son síntomas que no se observan como parte de las características clínicas del hipertiroidismo.<sup>(40)</sup> Algunos síntomas neuropsiquiátricos asociados al hipertiroidismo no siempre resolverán con la restauración de la función tiroidea. Es más, hay mayor prevalencia de trastornos ansiosos (ataque de pánico, ansiedad social, ansiedad generalizada) en pacientes con historia de hipertiroidismo controlado. Además, se han observado déficits residuales en la memoria, atención y planeación y los síntomas somáticos pueden persistir.

La mayoría de pacientes con hipertiroidismo mostrarán síntomas de ansiedad, disforia, labilidad emocional manía o depresión e incluso en casos severos puede haber delirium.<sup>(40, 46)</sup> Acompañando a estos síntomas puede haber tensión, hiperactividad y síntomas autonómicos; simulando patologías psiquiátricas por activación adrenérgica. Inicialmente la estimulación noradrenérgica ocasiona manía o ansiedad y luego su agotamiento contribuye a la depresión.<sup>(46)</sup> La enfermedad de Graves es una causa común de hipertiroidismo.<sup>(50)</sup> En el escenario psiquiátrico, la terapia con Litio puede ocasionar hipertiroidismo iatrogénico.<sup>(40, 59)</sup>

El diagnóstico diferencial entre hipertiroidismo subclínico y ansiedad generalizada representa un problema sin estudios laboratoriales ya que comparten muchas características sintomáticas. Muchas

veces son evaluados primero en los servicios de psiquiatría previo a que se les diagnostique con una enfermedad tiroidea. Por tal razón, estos pacientes deben ser evaluados cuidadosamente para detectar condiciones médicas subclínicas. El diagnóstico de hipertiroidismo no es difícil cuando se relaciona con algunos hallazgos físicos tales como bocio, preferencia por el frío, taquicardia persistente, temblor en la mano, pérdida de peso e hiperreflexia. Los signos y síntomas físicos son los indicadores más importantes para el diagnóstico diferencial de un punto de vista clínico.<sup>(60)</sup>

Algunos autores han sugerido que el pulso elevado durante el sueño, palmas calientes y húmedas, temblor fino y pérdida de peso son más comúnmente encontrados en hipertiroidismo. Por otro lado, la preferencia por el frío y evitación del calor, diaforesis intensa, aumento del apetito y disminución de peso, palpitaciones y nerviosismo tienen un alto poder discriminativo.<sup>(60)</sup>

En casos más avanzados, la presencia de fibrilación auricular, movimientos hiperquinéticos, hiperhidrosis palmar, frecuencia cardíaca >90 por minuto, soplo tiroideo, exoftalmos, temblor fino son indicativos de hipertiroidismo asociados a ansiedad secundaria. Los síntomas psicológicos, en cambio, como crisis disociativas, ataques de pánico, despersonalización, edad de instauración joven son más comunes en paciente eutiroideos con sintomatología ansiosa.<sup>(60)</sup>

Por otro lado, Monzani demostró que la ansiedad libre flotante, obsesionalidad, y depresión parecen caracterizar la conducta del paciente. Mientras que otros autores han

reportado que las tasas de ansiedad no son mayores en hipotiroidismo o hipertiroidismo subclínico versus pacientes eutiroides. Estas diferencias de resultados pueden deberse a diferencias en las metodologías de los mismos.<sup>(47)</sup>

La ansiedad es un síntoma esperado en el hipertiroidismo y en menor frecuencia en hipotiroidismo. Es más, el hipertiroidismo manifiesto es una de las causas médicas más comunes de la ansiedad. El Inventario de Ansiedad de Beck (BAI) y la escala de ansiedad de Hamilton se han utilizado para la diferenciación de la ansiedad de síntomas de enfermedad médica, con alta sensibilidad aunque se necesita mayor validación.<sup>(58, 60)</sup> Además estos síntomas causan malestar clínicamente significativo, afectando la calidad de vida.<sup>(47)</sup>

### HALLAZGOS LABORATORIALES

Las pruebas de función tiroidea son las pruebas endocrinológicas más solicitadas en el estudio de trastornos afectivos.<sup>(41)</sup> Los hallazgos más comunes de las pruebas tiroideas incluyen niveles bajos de T3 y T4 hasta en un 75% de los pacientes hospitalizados.<sup>(41)</sup> Otras estadísticas mencionan ligeras elevaciones de T4, y menos frecuentemente de T3, hasta en un 20% de los pacientes con presentaciones psiquiátricas agudas. Los niveles de TSH también se ven influenciados, observándose suprimidos en las formas severas de la enfermedad y aumentados en la fase de recuperación.<sup>(41)</sup> Hasta un 12% de los pacientes sin enfermedad tiroidea podrían tener valores elevados de TSH, sin embargo niveles por encima de 25-

30 mU/ml usualmente se asocian a patología tiroidea. Estos hallazgos deben interpretarse con cuidado ya que podrían verse alteraciones de las pruebas tiroideas incluso con elevaciones de cortisol, el cual se encuentra elevado en los trastornos de ansiedad.<sup>(61)</sup>

Las mediciones en cuanto a función tiroidea inicialmente comprenden TSH, T3 y T4 libre. La TSH baja es orientadora hacia el hipertiroidismo mientras que sus elevaciones hacia el hipotiroidismo. Ante una alteración en la TSH es necesario medir la fracción libre de T4 (FT4). La interpretación se puede hacer de la siguiente manera:

TSH	FT4	Conclusión
Alta	Baja	Hipotiroidismo
Alta	Normal	Hipotiroidismo subclínico
Baja	Alta	Hipertiroidismo
Baja	Normal	Hipertiroidismo subclínico
Baja	Baja	No enfermedad tiroidea

Para investigar hipotiroidismo subclínico se solicitan anticuerpos tiroideos. Para investigar hipertiroidismo se solicitan Inmunoglobulina estimulante de la tiroides, anticuerpo anti-tiroperoxidasa y anticuerpo de receptor TSH.

Es importante reconocer que las pruebas de función tiroidea pueden verse afectadas por muchos factores incluyendo algunos fármacos utilizados en la práctica médica como: aspirina, carbamazepina, furosemida,

heparina, fenitoina, propranolol, atenolol, valproato, corticoesteroides, estrógenos, litio, metadona, anticonceptivos orales, aripiprazol, haloperidol, clopromazina, hierro, metoclopramida, prednisona.<sup>(62)</sup>

Los rangos de referencia pueden variar según la técnica utilizada en cada laboratorio. Sin embargo, cuando la TSH se encuentra en rango de 0.1-0.29  $\mu\text{U}/\text{mL}$  se habla de un Hipertiroidismo borderline mientras que un rango de 5.1-7.0  $\mu\text{U}/\text{mL}$  se clasifica como Hipotiroidismo borderline. Un valor por encima de 7.0  $\mu\text{U}/\text{mL}$  hace el diagnóstico de Hipotiroidismo muy probable.<sup>(62)</sup>

El ultrasonido puede resultar útil para detectar nódulos, enfermedad infiltrativa o cambios en la ecogenicidad tiroidea. Además el estudio de la vascularidad puede ser también orientadora.<sup>(63)</sup>

## TAMIZAJE

El tamizaje rutinario no es contribuyente a menos que haya evidencia clínica de disfunción tiroidea. Esta evidencia incluye bradicardia o taquicardia no explicada, hipotermia, bocio o glándula no palpable, mixedema, embotamiento, pérdida de peso, debilidad muscular, arritmias auriculares. En psiquiatría solo pocos resultados laboratoriales de disfunción tiroidea son clínicamente significativos. No toda alteración de las pruebas tiroideas necesariamente significa enfermedad tiroidea.<sup>(40)</sup> Los estudios laboratoriales actuales no miden verazmente la función de la hormona tiroidea en el sistema nervioso central.<sup>(50)</sup> En pacientes con historia de enfermedad tiroidea previa, cirugía o radiación de cuello, historia familiar de enfermedad tiroidea, uso previo de Litio las

pruebas de función tiroidea están justificadas ya que se consideran factores de riesgo para alteraciones tiroideas.<sup>(41, 59)</sup> Debería haber un umbral más bajo para el tamizaje en adultos mayores hospitalizados ya que pueden tener disfunción tiroidea sin los típicos signos o síntomas, o en especial si demuestra signos o síntomas neurovegetativos. En cualquier caso, la decisión de solicitar pruebas endocrinas debe realizarse en base al contexto individual del paciente e interpretarlos de manera cuidadosa<sup>(64)</sup> ya que la agitación y otras enfermedades psiquiátricas también podrían alterar el eje tiroideo.<sup>(41)</sup>

## INTERVENCIÓN

La información actual es insuficiente para apoyar el tratamiento activo de las alteraciones en la función tiroidea sin enfermedad tiroidea clínica y no se ha demostrado que mejore o empeore la morbilidad, mortalidad o síntomas psiquiátricos. Las alteraciones tiroideas se pueden dar en el contexto de la población general sin clínica para enfermedad tiroidea y en enfermedad psiquiátrica aguda, así como por cambios hormonales por lo que el tratamiento es prudente diferir según el criterio clínico.<sup>(41)</sup> Hay casos específicos en los que pacientes eutiroideos se benefician de hormona tiroidea exógena, por ejemplo para aumentar o acelerar la respuesta antidepressiva y ansiolítica, el tratamiento refractario y en el trastorno bipolar con ciclación rápida reduce la frecuencia de la ciclación.<sup>(65)</sup> Lo anterior puede deberse a que a pesar que la mayoría de pacientes con trastornos del afecto no tienen patología tiroidea evidente algunas alteraciones relativas de la función tiroidea se asocian a peores resultados, por lo que la terapia adjunta con levotiroxina puede ser beneficiosa para alcanzar la remisión cuando

las otras terapias han fallado.<sup>(50)</sup> La detección temprana de alteraciones que conllevan un riesgo vital es el escenario clínico más crítico, por tanto, la identificación de esta sintomatología se vuelve central en la evaluación médica.

## LA EMERGENCIA PSIQUIÁTRICA

El manejo clínico eficaz incluye el reconocimiento y tratamiento temprano de las patologías. Las crisis hipertiroideas son escenarios poco usuales pero mortales. En el contexto psiquiátrico, los síntomas psicóticos (alucinaciones, ideas delirantes), los síntomas de agitación (conducta violenta, inquietud motora) y los síntomas ansiosos (disfunción neurovegetativa) son comunes en los pacientes que se presentan a la sala de emergencias y podrían estar relacionados con complicaciones severas como la tormenta tiroidea.<sup>(49)</sup> La evolución, las complicaciones cardiovasculares y alteraciones del estado mental deben ser indicios fuertes para considerar patologías subyacentes graves que necesitan atención inmediata ya que son potencialmente mortales. La psicosis continúa siendo una entidad compleja en la que una diferenciación en su origen (orgánico o psiquiátrico) puede ser un verdadero reto.<sup>(49)</sup> El diagnóstico continúa siendo clínico y podría verse enmascarado inicialmente. Las pruebas de función tiroidea son herramientas necesarias ante la sospecha de alteraciones del eje tiroideo como causa directa de los síntomas. Algunos autores han propuesto -desde hace mucho tiempo- que los signos vitales alterados persistentemente, la pérdida de memoria reciente, ser mayor de 40 años, no tener antecedentes psiquiátricos, desorientación y alteración de consciencia

pueden ser parámetros para diferenciar sintomatología primaria de la secundaria.<sup>(49, 60)</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Feldman AZ, Shrestha RT, Hennessey JV. Neuropsychiatric manifestations of thyroid disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2013; 42(3):453-76.
2. Dickerman AL, Barnhill JW. Abnormal thyroid function tests in psychiatric patients: a red herring? *The American journal of psychiatry* 2012; 169(2):127-33.
3. Niles AN, Dour HJ, Stanton AL, Roy-Byrne PP, Stein MB, Sullivan G et al. Anxiety and depressive symptoms and medical illness among adults with anxiety disorders. *Journal of Psychosomatic Research* 2015; 78(2):109-15.
4. Bunevicius R. Thyroid disorders in mental patients. *Current opinion in psychiatry* 2009; 22(4):391-5.
5. Thvilum M, Brandt F, Almind D, Christensen K, Brix TH, Hegedüs L. Increased psychiatric morbidity before and after the diagnosis of hypothyroidism: a nationwide register study. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2014; 24(5):802-8.
6. Brandt F, Thvilum M, Almind D, Christensen K, Green A, Hegedüs L et al. Hyperthyroidism and psychiatric morbidity: evidence from a Danish nationwide register study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2014; 170(2):341-8.
7. Bunevicius R, Prange AJ. Thyroid disease and mental disorders: cause and effect or only comorbidity? *Current opinion in psychiatry* 2010; 23(4):363-8.



8. Sait Gönen M, Kisakol G, Savas Cilli A, Dikbas O, Gungor K, Inal A et al. Assessment of Anxiety in Subclinical Thyroid Disorders. *Endocr J* 2004; 51(3):311-5.
9. Kim EY, Kim SH, Rhee SJ, Huh I, Ha K, Kim J et al. Relationship between thyroid-stimulating hormone levels and risk of depression among the general population with normal free T4 levels. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 58:114-9.
10. Chen T, Wen M, Hung Y, Hsieh C, Hsiao F. A rare storm in a psychiatric ward: thyroid storm. *General hospital psychiatry* 2012; 34(2):210.e1-4.
11. Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *Journal of neuroendocrinology* 2008; 20(10):1101-14.
12. Bauer M, Silverman DHS, Schlagenhaut F, London ED, Geist CL, van Herle K et al. Brain glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study before and after thyroid hormone replacement therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009; 94(8):2922-9.
13. Senese R, Cioffi F, Lange P de, Goglia F, Lanni A. Thyroid: biological actions of 'nonclassical' thyroid hormones. *The Journal of endocrinology* 2014; 221(2):R1-12.
14. López Marín L, Martín Belinchón M, Gutiérrez Solana LG, Morte Molina B, Duat Rodríguez A, Bernal J. Deficiencia del transportador celular de hormona tiroidea MCT8: caso clínico y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2013:615-22.
15. Nathan N, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2014; 43(2):573-97.
16. Samuels MH. Thyroid disease and cognition. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2014; 43(2):529-43.
17. Buras A, Battle L, Landers E, Nguyen T, Vasudevan N. Thyroid hormones regulate anxiety in the male mouse. *Hormones and Behavior* 2014; 65(2):88-96.
18. Visser WE, Vrijmoeth P, Visser FE, Arts WFM, van Toor H, Visser TJ. Identification, functional analysis, prevalence and treatment of monocarboxylate transporter 8 (MCT8) mutations in a cohort of adult patients with mental retardation. *Clinical endocrinology* 2013; 78(2):310-5.
19. Blumenfield M, Strain JJ. *Psychosomatic medicine*. Philadelphia, Pa., London: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
20. Bou Khalil R, Richa S. Thyroid adverse effects of psychotropic drugs: a review. *Clinical neuropharmacology* 2011; 34(6):248-55.
21. Iacovides, Konstantinos N. Fountoul, Apostolic. Difference in Symptom Profile between Generalized Anxiety Disorder and Anxiety Secondary to Hyperthyroidism. *The International Journal of Psychiatry in Medicine* 2000; 30(1):71-81.
22. Walter KN, Corwin EJ, Ulbrecht J, Demers LM, Bennett JM, Whetzel CA et al. Elevated thyroid stimulating hormone is associated with elevated cortisol in healthy young men and women. *Thyroid Res* 2012; 5(1):13.
23. Jacobson SA. *Laboratory medicine in psychiatry and behavioral science*. 1st ed. Washington, D.C., London: American Psychiatric Publishing; 2012.
24. Philip R Orlander. *Hypothyroidism*; 2015. Available from:

URL:<http://emedicine.medscape.com/article/122393-workup#c6>.

25. van de Ven, A C, Muntjewerff J, Netea-Maier RT, Vegt F de, Ross HA, Sweep, F C G J et al. Association between thyroid function, thyroid autoimmunity, and state and trait factors of depression. *Acta psychiatrica Scandinavica* 2012; 126(5):377-84.

26. Hendrick V, Altshuler L, Whybrow P. Psychoneuroendocrinology Of Mood Disorders. *Psychiatric Clinics of North America* 1998; 21(2):277-92.

27. Dubin WR. Organic Brain Syndrome. *JAMA* 1983; 249(1):60.