

# **Psicosis Mixedematosa: Perspectiva Neuropsicológica**

Estudiante:

Diana María Alejandra Suárez García

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de Magíster en  
Neuropsicología Clínica

Director de trabajo de grado:

Carlos Alberto Dorado. PhD.

Pontificia Universidad Javeriana Cali  
Facultad de Humanidades y Ciencias Sociales  
Departamento de Ciencias Sociales  
Maestría en Neuropsicología Clínica

2024

## Resumen

El hipotiroidismo es una alteración endocrina común, caracterizada por un déficit de hormona tiroidea. Las hormonas tiroideas están implicadas en la función del sistema nervioso central, en la estabilidad de las funciones mentales y emocionales. Sin embargo, son pocos los estudios que incluyen alteraciones fisiológicas, neurocognitivas y neuropsiquiátricas. El objetivo de este estudio se encaminó al análisis de la relación entre esta condición endocrina y sus manifestaciones neuropsiquiátricas y neurocognitivas. Este estudio siguió una metodología rigurosa que permite realizar análisis de discrepancias de datos neuropsicológicos en muestras modestas, el cual, contó con la participación de 11 sujetos ( $n= 11$ ) distribuidos en dos condiciones; experimental y control. Los dos grupos se sometieron a cuestionarios de cribado funcional, afectivo y se les administró los instrumentos *Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R)* y el *INECO Frontal Screening* para objetivar el estado cognitivo global. Los resultados sugieren que, sujetos con alteraciones metabólicas pueden presentar disfunción neurocognitiva en la atención y en el funcionamiento ejecutivo, en la memoria y los mecanismos de aprendizaje. Aunque los hallazgos son discretos, proporcionan evidencia empírica a modelos que consideran la interacción entre las alteraciones neuroendocrinas, neurocognitivas y neuropsiquiátricas, como lo es el caso de la Psicosis Mixedematosa.

**Palabras clave:** neuropsicología clínica, alteraciones neurocognitivas, mixedema, psicosis, psicosis reversible, hipotiroidismo.

## Summary

Hypothyroidism is a common endocrine disorder, characterized by a deficiency of thyroid hormone. Thyroid hormones are involved in the function of the central nervous system, and the stability of mental and emotional functions. However, few studies include physiological, neurocognitive, and neuropsychiatric alterations. This study aimed to analyze the relationship between endocrine conditions and their neuropsychiatric and neurocognitive manifestations. This study followed a rigorous methodology for discrepancy analysis of neuropsychological data in modest samples, including the participation of 11 subjects ( $n= 11$ ) distributed in experimental and control conditions. The two groups underwent functional and affective screening questionnaires. They were administered the Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) and the INECO Frontal Screening instruments to objectivize the global cognitive state. The results suggest that subjects with metabolic alterations may present neurocognitive dysfunction in attention and executive functioning, memory, and learning mechanisms. Although the findings are discrete, they provide empirical evidence for models that consider the interaction between neuroendocrine, neurocognitive, and neuropsychiatric alterations, such as the case of Myxedematous Psychosis.

**Keywords:** clinical neuropsychology, reversible neurocognitive alterations, myxedema, psychosis, reversible psychosis, hypothyroidism.

## Introducción

El hipotiroidismo es una alteración endocrina común, caracterizada por un déficit de hormona tiroidea o una alteración de su función en los tejidos (Melmed et al., 2016). La prevalencia varía entre 0.3 a 3.7% en la población general (Chaker et al., 2022) siendo más común en mujeres que en hombres (Heinrich & Grahm, 2003). Las causas de hipotiroidismo pueden ser primarias, centrales y periféricas (Hegedüs et al., 2022). Las más frecuentes son las primarias, ya sea por deficiencia dietaria de yodo o enfermedades autoinmunes, como la tiroiditis de Hashimoto (Chaker et al., 2022).

Las hormonas tiroideas están implicadas tanto en la maduración del sistema nervioso central, como en el mantenimiento de su homeostasis (Heinrich & Grahm, 2003), en la estabilidad de las funciones mentales básicas, superiores y en la base afectiva y emocional (Melmed et al., 2016). Tradicionalmente los estudios se han ocupado de la descripción y atención asistencial de las alteraciones fisiológicas, y en menor proporción de las neuropsiquiátricas (Azzopardi et al., 2010; Heinrich & Grahm, 2003; Krüger et al., 2021) y neurocognitivas (Dugbartey, 1998).

Los síntomas fisiológicos más frecuentes del hipotiroidismo son fatiga, intolerancia al frío, letargia, ganancia de peso, estreñimiento, cambios en la voz, sequedad de piel y caída del cabello (Melmed et al., 2016). Los síntomas neuropsiquiátricos y neurocognitivos se presentan entre el 5 al 15% (Pasqualetti et al., 2015). La alteración neurocomportamental puede incluir lentitud en el pensamiento y el habla, apatía, depresión, agitación y psicosis: Mixedema Psicótico (Heinrich & Grahm, 2003; Hynicka, 2015; Mehta et al., 2016). La frecuencia del mixedema psicótico, predomina en mujeres, con una razón de 2:1. La mayoría de reportes presentan grupos de pacientes caucásicos y asiáticos, sin describir pacientes de origen latinoamericano (Mohamed et al., 2021). El término mixedema fue acuñado por Ord a finales del siglo XIX, para describir el edema sin fovea que presentaban algunos pacientes con trastornos tiroideos severos (Asher, 1949; Hynicka, 2015). En 1888 el Comité de Mixedema de la Sociedad Clínica de Londres, describió la relación entre el hipotiroidismo y la psicosis (Asher, 1949; Hynicka, 2015). En 1949 Asher por su parte introdujo el término “locura mixedematosa” (Asher, 1949). Este término describe a aquellos pacientes con hipotiroidismo que presentan alucinaciones y delirios, síntomas que logran resolverse con la suplementación de hormona tiroidea (Shlykov et al., 2016); psicosis reversible.

Los patrones de retracción funcional se han asociado a los efectos neuroconductuales de la tiroxina en el cerebro y su acción sobre los neurotransmisores del aumento del nivel de dopamina cerebral y actividad tirosina hidroxilasa (Parikh et al., 2014). En casos de hipotiroidismo congénito se ha documentado alteración en procesos de mielinización y alteraciones morfológicas a nivel cerebral (Alves, 1989). Estudios en modelos animales han reportado que la deficiencia tiroidea en periodos críticos puede generar anormalidades histopatológicas, morfológicas y comportamentales permanentes (Ruiz-Marcos et al., 1979). Aunque se pudiese pensar que los patrones de eficacia cognitiva de las funciones mentales emergentes son similares en los casos de hipotiroidismo congénito y adquirido, es importante considerar que debido a variables de desarrollo, madurez y mecanismos de neuroplasticidad, esta condición clínica puede tener una expresión diferente dependiendo del momento de desarrollo (Joffe et al., 2013), inclusive, se ha documentado que los ganglios basales y sectores posteriores de la corteza cerebral requieren hormonas tiroideas, por tanto, la anomalía hormonal podría generar diferentes tipos de alteraciones funcionales (Gilbert et al., 2012) de los procesos cognitivos implicados estructural y funcionalmente.

Si bien la fisiopatología permanece poco entendida (Samuels & Bernstein, 2022), se conjetura que pueden existir alteraciones estructurales a nivel cerebral (Cooke et al., 2014). Reducción en el volumen del hipocampo derecho en un 12.1% (Cooke et al., 2014) y en estructuras del lóbulo temporal medial (De Jong et al., 2006) se ha evidenciado en pacientes con esta condición clínica; posiblemente asociado a que en esta estructura cerebral existe una alta densidad de receptores de la hormona tiroidea (Cooke et al., 2014; De Jong et al., 2006). Estudios de volumetría en adultos no tratados por hipotiroidismo reportan disminución en la sustancia blanca y gris del cerebelo, del giro precentral, de la circunvolución frontal media y circunvolución temporal inferior derecha (Singh et al., 2013). Cambios neurometabólicos que generan desbalance en la tirosina hidroxilasa, alteraciones en receptores T3 y alteraciones en la neurotransmisión mediada por serotonina, se han relacionado como responsables de las alteraciones neurocomportamentales y neurocognitivas, empero, los estudios y reportes de casos se han centrado en la referenciaron de los síntomas fisiológicos y neuropsiquiátricos (Gopinathan & James, 2017; Krüger et al., 2021; Mehta et al., 2016) vs. los cognitivos (Dugbartey, 1998).

La disfunción neurocognitiva en el hipotiroidismo se ha caracterizado por alteración de la atención y en el funcionamiento ejecutivo (Azzopardi et al., 2010; Samuels & Bernstein, 2022; Yuan et al.,

2020), disminución en la memoria (Aghili et al., 2012) y enlentecimiento psicomotor (Dugbartey, 1998). Pacientes con alteración de la hormona tiroidea han demostrado desempeño significativamente más bajo en el rendimiento de pruebas cognitivas que elicitan la memoria y los mecanismos de aprendizaje (Cooke et al., 2014). Aunque, la alteración cognitiva en esta condición clínica se ha caracterizado como reversible (Bono et al., 2004; Smith et al., 2015) los hallazgos son heterogéneos (Jurado-Flores et al., 2022; Samuels, 2014) y no concluyentes respecto a la reversibilidad de la sintomatología, debido a que los estudios (1) no reportan datos cuantitativos robustos que favorezca la caracterización de la retracción neuropsicológica exacerbada debido a la insuficiencia tiroidea (Dugbartey, 1998; Smith et al., 2015), ya que, las medidas usualmente se derivan de la realización de un tamizaje cognitivo -como el realizado con el *Mini Mental State Examination*- (Dugbartey, 1998), por tanto, (2) no han estudiado síntomas cognitivos significativos (Ettleson et al., 2022), y, (3) no realizan seguimiento clínico utilizando metodología robusta que permita objetivar la mejoría cognitiva (Dugbartey, 1998).

En este contexto, aunque, se han propuesto hipótesis para explicar las alteraciones cognitivas y neuropsiquiátricas en el hipotiroidismo; incluida la autoinmunidad, inflamación, estrés oxidativo y alteraciones en la neurotransmisión (Jurado-Flores et al., 2022), ninguna ha sido del todo aceptada, y resulta limitada la evidencia reportada a nivel investigativo, el presente estudio tiene el objetivo de estudiar la posible relación entre las alteraciones metabólicas en el hipotiroidismo, la exacerbación de síntomas neurocomportamentales y la retracción neurocognitiva, para lo cual, mediante una metodología rigurosa que permite realizar análisis de discrepancias de datos neuropsicológicos en muestras modestas, se propone analizar un caso atípico de un adulto masculino en la cuarta década de la vida, con suplementación insuficiente de levotiroxina, que presentó alteraciones neurocomportamentales y neurocognitivas con tres meses de evolución, y debido a la complejidad de la sintomatología requirió manejo intramuros en una Unidad de Salud Mental de una Institución de salud de alto nivel de complejidad de Cali-Colombia. El análisis de los datos se establecieron con un grupo de referencia de diez sujetos pareados por variables sociodemográficas mediante análisis por correlaciones y se establecieron diferencias entre las dos condiciones experimentales, del desempeño en la adaptación y validación Colombiana del *Addenbrooke's Cognitive Examination Revised* (Ospina, 2015) y del *INECO Frontal Screening* (Torralva et al., 2009).

## **Método**

### **Tipo de estudio**

La investigación se plantea como un estudio cuasi experimental, desde el enfoque cuantitativo aplicado a dos condiciones: Condición Experimental (CE) y Condición Control (CN). Se utilizaron pruebas para evaluar las dimensiones (a) fisiológica, (b) neurocomportamental, y (c) cognitiva.

Se planteó un diseño de caso y controles, el cual permitió realizar la comparación de dos condiciones: la primera afectada por una condición o enfermedad endocrina atípica (Psicosis Mixedematosa), y la segunda, conformada un grupo control pareado conformado por personas que no padecen la condición o enfermedad metabólica. Con base en estudios previos (Couto et al., 2013; Straube et al., 2010), esta investigación, siguió una metodología rigurosa que permite realizar análisis de discrepancias de datos neuropsicológicos en muestras modestas (Crawford & Garthwaite, 2002).

Esta investigación cuantitativa, presenta un diseño correlacional de corte transversal, desde el cual se busca analizar el comportamiento de los parámetros neuropsicológicos, en función de su sensibilidad y especificidad para la detección de alteraciones en las funciones cognitivas superiores (Ospina, 2015; Torralva et al., 2009), debido a una afectación metabólica.

### **Participantes**

Dadas las características particulares y atípicas de esta condición clínica -particularmente en hombres latinoamericanos, en este estudio se establecieron dos condiciones: Condición Experimental ( $n=1$ ), y Condición Control ( $n= 10$ ). La selección y asignación de los participantes a las condiciones experimentales se realizó de manera intencional. Todos los participantes leyeron y firmaron un formulario de consentimiento de acuerdo con la Declaración de Helsinki antes de participar en el estudio (Ver Tabla 1).

**Tabla 1.** Variables sociodemográficas

Variable	Descripción	Control (n= 10)	Experimental (n= 1)
Lateralidad	Diestro	(100%)	(100%)
	Bachiller	3 (30%)	1 (100%)
	Postgrado	2 (20%)	0 (0%)
	Pregrado	3 (30%)	0 (0%)
Nivel educativo *	Técnico	2 (20%)	0 (0%)
Edad **	-	39 ± 1.76	39

\* La variable está resumida como *n* (%), representando la frecuencia absoluta y relativa

\*\* Los valores de la edad están expresados en medias (M) y desviación estándar (DE)

La distribución de los pacientes para la variable lateralidad es unánime; siendo todos en su totalidad diestros. El nivel educativo del paciente experimental es de Bachiller mientras que los del grupo control presentan variedad de estos niveles, sin embargo, el 30 % de estos corresponde análogamente a la categoría bachiller. Para la edad en promedio se observa que los individuos del grupo control son equivalentes con la edad del paciente experimental (ver Tabla 1).

El nivel de funcionalidad se verificó mediante el Índice de Barthel (Mahoney & Barthel, 1965), tanto grupo experimental como control 100/100. Esto, junto con las características demográficas y educativas previamente descritas, sugiere una comparación razonable entre ambos grupos, ya que, no se evidencian diferencias marcadas en términos de funcionalidad, condiciones demográficas o nivel educativo que pudieran hacerlos incomparables.

### **Condición experimental (n= 1)**

JLS es un hombre de 39 años (n= 1), soltero, hispanoparlante, obrero informal y proveniente de un área rural de bajo nivel socioeconómico, sin antecedentes de enfermedad mental, neurológica ni sensorial.

El sujeto ingresó a una Institución de Salud de alto nivel de complejidad de la ciudad de Cali por cuadro clínico de tres meses de evolución consistente con aparición de alucinaciones auditivas formadas y olfatorias de intensidad progresiva, con posterior instauración de ideas de persecución asociadas a conductas autolesivas; días antes del ingreso se autopropinó varios puñetazos en el rostro causando lesiones en tejidos blandos. JLS consultó a un centro médico cercano a su lugar

residencia donde le tomaron una escanografía cerebral que no sugirió hallazgos patológicos significativos. Durante la hospitalización se realizó el diagnóstico de hipotiroidismo por hallazgo de TSH > 100 mUI/mL, no se reportaron niveles de T4 libre. En dicha institución se realizó manejo con Levotiroxina y Ácido Valpróico sin conocer evidencia de su indicación.

### **Exploración clínica y Examen Mental**

Al interrogatorio clínico se reportó baja adherencia al reemplazo hormonal prescrito, y se corroboraron signos de astenia, adinamia, caída del cabello, estreñimiento, temblor distal, edema en miembros inferiores e intolerancia al frío (vive en zona calurosa). Al examen físico dos clínicos especializados en psiquiatría (J.M.S, J.M.E) no reportaron presencia de bocio o edemas, pero si xerodermia global, con máculas hiperocrómicas en la frente y región malar, así como, máculas acrómicas en labios y genitales, compatibles con vitíligo; según reporte de opinión solicitada a dermatología. Además, presentó signo de Woltman positivo bilateral (Burkholder et al., 2013).

En el examen mental de ingreso a la institución, el equipo de psiquiatría evidenció comportamiento alucinatorio en la forma de adoptar una postura fija mirando hacia la ventana, al indagar refirió estar escuchando las voces que lo molestaban en casa y que ese momento provenían de afuera de la ventana de su habitación; el sujeto negó ideas de auto o heteroagresión, empero, expresó temor ante la posible amenaza que representaban las voces. La alteración afectiva, emocional y neurocomportamental se objetivó mediante la Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) (Sheehan et al., 1992), la cual, sugirió la presencia de signos de trastorno psicótico actual.

Durante la estancia hospitalaria se realizó protocolo de diagnóstico diferencial para epilepsia del lóbulo temporal, se indicaron estudios de neuroimagen, registro de la actividad eléctrica cortical (video telemetría electroencefalográfica ((VEEG)), pruebas neuropsicológicas y estudios de laboratorio.

Los resultados de la VEEG y la resonancia magnética simple y contrastada de encéfalo desacreditaron la impresión clínica inicial de epilepsia, pero se describió el hallazgo incidental de un asa vascular tipo III a nivel del complejo neural conformado por el séptimo y octavo nervio craneal del lado derecho, que no genera repercusiones clínicas. Con los síntomas, signos clínicos y resultados de laboratorio se consideró como principal diagnóstico una Psicosis Mixedematosa



(PM). Con la conjunción de la dosis adecuada de levotiroxina y la risperidona los síntomas remitieron en menos de una semana.

### **Estudios de laboratorio**

Los hallazgos paraclínicos fueron, niveles de TSH en 293 mUI/L y T4 libre suprimida. Un clínico especializado en Medicina Interna (D.A.G.N) realizó ajustes en esquemas farmacológicos; Levotiroxina a 150 mcg/día. Además, dieron continuidad al manejo con Risperidona en dosis que no superaron los 2mg diarios.

**Condición control:** Se reclutaron 10 hombres (n= 10), pareados por edad y nivel de escolaridad, sin antecedentes de trastornos neurológicos o psiquiátricos.

### **Criterios de Inclusión**

**Condición Experimental:** Hipotiroidismo por hallazgo de TSH, sin antecedentes de enfermedad previa a nivel mental, neurológica ni sensorial.

**Condición Control:** No antecedente de enfermedad mental, neurológica ni sensorial.

### **Criterios de exclusión**

#### **Condición Experimental:**

- Antecedentes de afectación neurológica o de procedimientos neuroquirúrgicos.
- Diagnóstico previo al estudio de enfermedad psiquiátrica de acuerdo con los criterios del DSM-IV TR.
- Diagnóstico o historia de alcoholismo o drogadicción.
- No saber leer ni escribir.

#### **Condición Control:**

- Antecedentes de afectación neurológica o de procedimientos neuroquirúrgicos.
- Diagnóstico de enfermedad psiquiátrica de acuerdo con los criterios del DSM-IV TR.
- Diagnóstico o historia de alcoholismo o drogadicción.

- Cualquier trastorno médico y/o neurológico que pueda producir un deterioro cognitivo.
- No saber leer ni escribir.

### **Instrumentos**

Los participantes recibieron en forma secuencial distintos sets de evaluaciones con el fin de maximizar la eficiencia en la recolección de datos:

### **Exploración clínica y Examen Mental**

Clínicos especializados en Salud Mental, realizaron el examen psiquiátrico formal con el participante y su acompañante, en la cual se evaluó la presencia alteraciones neurocomportamentales. Además, se administró la versión en español 5.0.0 de la Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) (Sheehan et al., 1992), la cual, exploró los principales trastornos psiquiátricos del Eje I de los sistemas clasificatorios DSM-IV y la CIE-10 (depresión, trastorno afectivo bipolar, fobias, trastorno obsesivo compulsivo, estado por estrés postraumático, abuso y dependencia del alcohol, trastornos psicóticos, trastornos alimenticio, ansiedad, trastorno antisocial de la personalidad). Los valores *kappa* para la fiabilidad interobservador de este instrumento oscilan en torno al 0,75 (Lecrubier et al., 1998). Los resultados de estos estudios demuestran que la MINI tiene una puntuación de validez y confiabilidad, y puede ser administrada en un breve período de tiempo (promedio de  $18,7 \pm 11,6$  minutos, media 15 minutos).

### **Estudios de laboratorio**

En conjunto con Medicina Interna se documentaron los niveles de TSH en mUI/L y T4 libre suprimida. Bajo supervisión especializada se revisó el esquema farmacológico.

### **Evaluación Neurocognitiva**

El estado cognitivo general del sujeto experimental se evaluó con la adaptación y validación en Colombia del *Addenbrooke's Cognitive Examination Revised* (ACE-R) (Ospina, 2015), que ha mostrado sensibilidad para la detección de alteraciones neurocognitivas (Larner & Mitchell, 2014; Ospina, 2015). Las funciones ejecutivas se examinaron mediante el *INECO Frontal Screening* (IFS) (Torralva et al., 2009), un instrumento breve, sensible y específico con buenas propiedades psicométricas (Ihnen et al., 2013; Sierra et al., 2019), que ha logrado detectar de manera robusta déficit frontal.

## Análisis Estadístico

Con base en estudios previos (Couto et al., 2013; Straube et al., 2010), esta investigación, siguió una metodología rigurosa que permite realizar análisis de discrepancias de datos neuropsicológicos en muestras modestas, se utilizó una prueba *t* de una cola modificada (Crawford & Garthwaite, 2002). Esta metodología permite evaluar la significancia al comparar las puntuaciones de las pruebas de varios individuos con normas derivadas de muestras pequeñas. Esta prueba modificada es robusta para distribuciones no normales, presenta bajos valores de error tipo I, y ha sido reportado en recientes estudios (Couto et al., 2013; Straube et al., 2010). Con el fin de analizar posibles correlaciones y diferencias significativas en las pruebas de rendimiento neuropsicológico entre los dos grupos de interés, se dividió el análisis cuantitativo en dos etapas; Etapa 1 Análisis Univariado y Etapa 2 Análisis Multivariado. Solo se consideraron estadísticamente significativos los valores con  $p < .05$  en todas las comparaciones (por ejemplo, no considerar las tendencias como una diferencia significativa).

### Etapa 1: Análisis univariado

Para el resumen de las variables cualitativas se reportaron las frecuencias relativas y absolutas. Para las variables cuantitativas se evaluó el supuesto de normalidad a través de la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*, en caso de cumplirse se reportó la media y desviación estándar de la variable, en caso contrario el rango intercuartílico.

Con el fin de encontrar diferencias significativas entre cada variable presente dentro de las pruebas realizadas, se implementó la prueba *t-student modificada* propuesta por Crawford y Garthwaite (2002). Esta adaptación permite realizar comparaciones entre un solo individuo perteneciente a un grupo y otros individuos de un grupo diferente, incluso cuando el tamaño de este último grupo es mayor. Esta adaptación tiene la Ecuación 1.

**Ecuación 1.** Estadístico de prueba para realizar comparaciones de un individuo contra varios pertenecientes a un solo grupo.

$$t = \frac{X_1 - \underline{X}_2}{S_2 \sqrt{\frac{N_2 + 1}{N_2}}}$$

En la ecuación  $X_1$  es la puntuación del individuo experimental,  $\underline{X}_2$  es la puntuación media de la muestra del grupo control,  $S_2$  es la desviación estándar de las puntuaciones en la muestra del grupo control y  $N_2$  es el número de personas en la muestra control. El estadístico de prueba sigue una distribución t con  $N_2 - 1$  grados de libertad. Todas las pruebas de hipótesis fueron realizadas considerando una significancia  $\alpha = 0.05$  o un 95 % de confianza.

## Etapa 2: Análisis multivariado

Para el ACE-R se definieron los puntajes totales obtenidos por cada individuo como variables de interés en cada uno de los dominios cognitivos que evalúa la prueba. De manera similar, se seleccionaron estos puntajes para los dominios de la prueba INECO, los cuales se presentan en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Composición de variables y de dominios de interés

Clinimetría	Dominio/Variable
<i>Addenbrooke's Cognitive Examination Revised</i> (ACE-R)	Atención
	Memoria
	Lenguaje
	Fluencia
	Vioespacial
	Total (ACE-R)
<i>INECO Frontal Screening</i> (IFS)	Series motoras
	Instrucciones conflictivas
	GO - NO GO
	Dígitos atrás
	Verbal
	Espacial
	Refranes
	Hayling
Total (IFS)	

Estas pruebas corresponden a un conjunto de variables analizadas en una misma población, de modo que se obtiene un conjunto de datos separado para cada prueba.

Para analizar las correlaciones entre cada dimensión de las variables presentes, se realizó un Análisis de Componentes Principales (*Principal Component Analysis* o PCA, por sus siglas en inglés), una técnica multivariada que se utiliza comúnmente para reducir la dimensión de un

conjunto de datos y permitir interpretaciones conjuntas de todas las variables en un plano bidimensional, esta técnica fue introducida inicialmente por Pearson (1901) posteriormente fue profundizada por Hotelling (1933).

En la realización de un PCA, se crean nuevos ejes mediante una descomposición en valores singulares o mediante valores y vectores propios, lo que permite comprender la estructura de correlación subyacente del conjunto de datos - si existe. Estos nuevos factores explican un porcentaje de la variabilidad asociado a cada uno de ellos. De esta manera, en cada análisis realizado se puede observar la cantidad de variabilidad explicada en el gráfico bidimensional.

El análisis se representa las variables en estos nuevos factores dentro de una circunferencia unitaria. Entre más cerca se encuentren las representaciones de las variables dentro de estos ejes (comúnmente representadas por flechas), mayor será la correlación entre las variables. Los ángulos cercanos a  $90^\circ$  implican una correlación baja, mientras que las variables que apuntan en direcciones opuestas indican una alta correlación negativa; es decir, altos valores en una variable para un individuo implican bajos valores en la otra. Además, es posible observar la representación de los individuos (grupo control y paciente experimental) en estos ejes, lo que permite identificar cuáles son las variables que más los caracterizan. Este análisis de PCA se realiza a cabo para cada conjunto de datos, obteniendo así la interpretación de ambos.

Para evaluar las correlaciones presentes entre las pruebas INECO y ACE-R, se implementó el Análisis Factorial Múltiple (*Multiple Factor Analysis* o MFA, por sus siglas en inglés); técnica fue desarrollada por Escoufier & Pagès (1994). Esta es una técnica de análisis multivariado que permite identificar las asociaciones existentes entre un conjunto de tablas yuxtapuestas observadas en el mismo grupo de individuos, que en este caso corresponden a las dos pruebas evaluadas. En este análisis, se realiza una ponderación para cada tabla analizada y luego se genera un PCA global que combina ambas tablas con este ajuste. Las interpretaciones son análogas a las obtenidas mediante el PCA, pero en este caso se incorporan múltiples variables provenientes de diferentes tablas.

Todos los análisis fueron realizados en el software estadístico R en su versión 4.4.1 los análisis univariados fueron programados en su totalidad y para la implementación de los análisis multivariados se utilizó el paquete FactoMineR desarrollado por Lê (2008).

## Resultados

### Medidas Conductuales

Teniendo en cuenta que el objetivo se dirigía a analizar el desempeño neuropsicológico en pruebas de rendimiento neuropsicológico -*Addenbrooke's Cognitive Examination Revisado* –ACE-R Col- y ejecutivo - INECO *Frontal Screening* IFS- y verificar posibles asociaciones se realizó el tratamiento de los datos en dos etapas: Etapa 1 Análisis Univariado y Etapa 2 Análisis Multivariado.

### Etapa 1: Análisis univariado

El estado cognitivo global y el funcionamiento ejecutivo de las dos condiciones se comparó mediante la prueba *t-student modificada* propuesta por Crawford y Garthwaite (2002). Todas las pruebas de hipótesis fueron realizadas considerando una significancia  $p = < 0.05$ .

**Tabla 3.** Rendimiento neuropsicológico en los dos grupos de interés

Clinimetría	$X_1$	$\bar{X}_2$	$S_2$	$t$	Valor p
<i>Total Addenbrooke's Cognitive Examination Revisado –ACE-R</i>					
Col	87	95	3.68	-2.07	.07
Atención	15	17.4	.52	-4.43	<b>&lt;.01*</b>
Memoria	21	24.4	1.58	-2.05	.07
Lenguaje	26	25.5	.71	.67	.52
Fluencia	9	12.2	1.48	-2.07	.07
Visoespacial	16	15.5	.71	0.67	.52
<i>Total INECO Frontal Screening</i>					
IFS	15	22.45	2.95	-2.41	<b>.04*</b>
Series Motoras	3	2.8	.63	.3	.77
Instrucciones conflictivas	2	2.9	.32	-2.71	<b>.02*</b>
GO- NO GO	2	2.2	1.32	-0.14	.89
Dígitos regresión	3	2.7	1.16	0.25	.81
Memoria Verbal	1	1.7	.48	-1.38	.2
Memoria Espacial	2	1.7	1.25	.23	.82
Refranes	2	2.65	.34	-1.84	.1
<i>Hayling</i>	0	5.8	.42	-13.12	<b>&lt;.01*</b>

Los valores están expresados en puntuaciones directas para Grupo experimental ( $X_1$ ), Grupo Control ( $\bar{X}_2$ ) y la puntuación media de la muestra del grupo control ( $S_2$ ).

El estadístico de prueba sigue una distribución t con -1 grado de libertad.

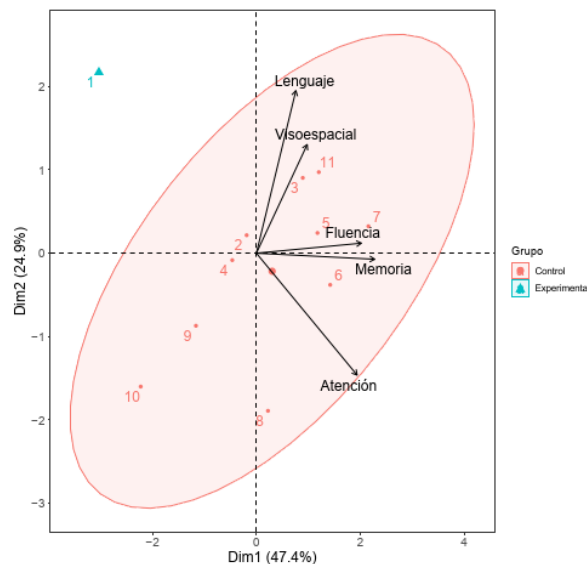
$p$  value se calculó con prueba *t student modificada*.

\*Datos señalados con asterisco (\*) y resaltados en negrilla sugieren nivel de significancia  $> 0.05$

No se encontró diferencia significativa entre los grupos en el desempeño específico para los dominios cognitivos de memoria ( $p = .07$ ), lenguaje ( $p = .52$ ), fluencia ( $p = .07$ ), y procesos visuoespaciales ( $p = .52$ ). Los resultados del ACE-R para el procesamiento atencional reveló diferencia significativa ( $p = <0.01$ ). Finalmente si bien, el análisis del desempeño global del ACE-R no sugiere diferencia significativa en el estado cognitivo global entre las dos condiciones ( $p = .07$ ) sugiere una posible tendencia; relevante para estudios futuros o con un tamaño muestral mayor. El rendimiento total en la prueba de funcionamiento ejecutivo INECO *Frontal Screening* IFS estableció que desempeño total ( $p = .04$ ) como específico en sub pruebas de instrucciones conflictivas ( $p = .02$ ) y en el *Hayling* ( $p = <.01$ ), presentó diferencia significativa, sugiriendo alteración en el funcionamiento neurocognitivo en la condición experimental. Las demás medidas de IFS no presentaron diferencias significativas.

## Etapa 2: Análisis multivariado

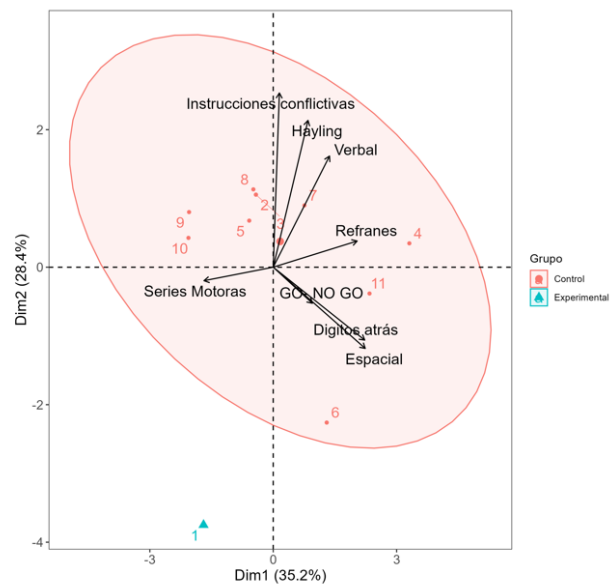
Para analizar posibles asociaciones y estructura de correlación entre las dimensiones de ACE-R y las variables de IFS se realizó (1) Análisis de Componentes Principales y (2) Análisis Factorial Múltiple.



**Figura 1.** Gráfico bidimensional: análisis multivariado del ACE-R.

Representación simultánea de los individuos y variables en las dos primeras componentes principales, los colores rojo y azul corresponden a el tipo de condición: aguamarina para experimental y rojo para control. Los valores en porcentaje (%) correspondiente los ejes Y y X describen la proporción de variabilidad explicada por cada componente principal, la suma de ambos % corresponden al total de variabilidad explicada de cada prueba dentro del plano cartesiano.

La representación simultánea de los individuos y variables en las dos primeras componentes principales para la prueba ACE-R, sugieren que, la primera componente principal explica un 47.4% de la variabilidad, mientras que la segunda componente explica un 24.9%, sumando un total de 72.3% de la variabilidad explicada –Ver Figura 1. Lo anterior propone una fuerte estructura de correlación en esta prueba. Los dominios de Lenguaje y Visoespacial muestran una alta correlación positiva, lo que indica que los individuos que obtuvieron altos puntajes en uno de estos dominios también tendieron a obtener altos puntajes en el otro. Asimismo, los dominios de Fluencia y Memoria presentan una alta correlación positiva entre sí. El dominio de Atención no muestra correlación considerable con los demás dominios. En la condición experimental se aprecia heterogeneidad y particularidad en los resultados obtenidos en la prueba ACE-R -representación en el cuadrante superior izquierdo, especialmente por su alta representación de valores bajos del dominio de Atención.



**Figura 2.** Gráfico bidimensional: análisis multivariado del IFS.

Representación simultánea de los individuos y variables en las dos primeras componentes principales, los colores rojo y azul corresponden a el tipo de condición: aguamarina para experimental y rojo para control. Los valores en porcentaje (%) correspondiente los ejes Y y X describen la proporción de variabilidad explicada por cada componente principal, la suma de ambos % corresponden al total de variabilidad explicada de cada prueba dentro del plano cartesiano.

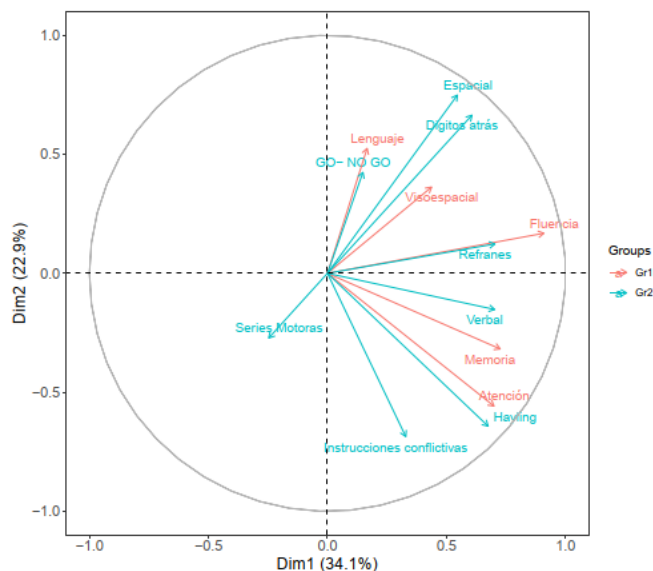


La representación simultánea de los individuos y variables en las dos primeras componentes principales para la prueba IFS, sugieren que, la primera componente principal explica un 35.2% de la variabilidad, mientras que la segunda componente explica un 28.4%, sumando un total de 63.6% de la variabilidad explicada –Ver Figura 2. El porcentaje de variabilidad total explicado en el plano cartesiano es inferior al que se presenta en ACE-R, no obstante, el análisis sugiere valores que confirman una estructura de correlación entre las variables del IFS.

Las dimensiones instrucciones conflictivas, *Hayling* y memoria verbal muestran una alta correlación positiva, lo que indica que un alto rendimiento en una de estas dimensiones suele estar asociado con valores elevados en las demás. De manera similar, las variables GO NO GO, dígitos en regresión y memoria espacial presentan una fuerte correlación positiva entre sí. No se observan correlaciones fuertes entre estos dos grupos de variables, lo que sugiere la presencia de dos patrones de agrupación distintos. Se destaca que el rendimiento ejecutivo en la condición experimental se ubicó alejado del resto, lo que subraya su heterogeneidad y particularidad en los resultados obtenidos en la prueba IFS, especialmente por sus valores bajos en *Hayling*, memoria verbal e instrucciones conflictivas.

Las correlaciones y distribuciones observadas en los planos cartesianos de múltiples dimensiones de la Figura 1 y Figura 2 concuerdan con los hallazgos presentados en la Tabla 3 para el IFS, específicamente en las dimensiones instrucciones instrucciones conflictivas ( $p = .02$ ) y en el *Hayling* ( $p = <.01$ ). Estas dimensiones, junto con la dimensión memoria verbal, constituyen en conjunto el factor diferencial entre la condición control y experimental. Así mismo, en el ACE-R, se observa el factor diferencial en el procesamiento atencional ( $p = <.01$ ).

Finalmente, mediante el Análisis Factorial Múltiple se logró estudiar la estructura de correlación existente entre el ACE-R y el IFS.



**Figura 3.** Análisis Factorial Múltiple para las pruebas ACE-R e INECO

Representación de las variables en los dos primeros ejes factoriales, en esta Gr1 corresponde a todos los dominios de la prueba ACE-R y Gr 2 a los de IFS. Los valores en porcentaje correspondiente los ejes Y y X en porcentaje, describen la proporción de variabilidad explicada por cada eje factorial, la suma de ambos % corresponde al total de variabilidad explicada de cada prueba dentro del plano cartesiano.

En la Figura 3 representa el círculo de correlaciones obtenido para los dos primeros ejes factoriales producto del MFA entre las pruebas ACE-R y IFS. El primer eje factorial explica un 34.1% de la variabilidad, mientras que el Segundo eje explica un 22.9%, sumando un total de 57.0% de la variabilidad. Los análisis representan un fuerte patrón de asociación. Se destacan tres grupos principales de correlaciones: (1) Lenguaje y Visoespacial del ACE-R muestran una correlación positiva con las variables GO NO GO, Espacial y Dígitos Atrás del INECO; además, este grupo de variables presenta una correlación negativa con Series Motoras(2), Refranes y Fluencia exhiben correlación positiva fuerte entre sí y, a su vez, una correlación negativa con Series Motoras, (3), Atención y Memoria del ACE-R están altamente correlacionados con las variables Memoria Verbal, *Hayling* e Instrucciones Conflictivas del IFS.

En comparación con la condición control, la condición clínica con Psicosis Mixedematosa, presenta diferencia significativa en el rendimiento neuropsicológico en prueba que eliciten el funcionamiento ejecutivo y atencional. El análisis multivariado sugirió una fuerte asociación en el desempeño en pruebas de rendimiento atencional del ACE-R y pruebas de inhibición en el IFS, lo cual, se podría asociar prominentemente con estructuras anteriores a nivel cortical.

## Discusión

El objetivo de la presente tesis de maestría fue estudiar la relación entre las alteraciones endocrinas, neuropsiquiátricas y neurocognitivas en la Psicosis Mixedematosa (PM).

Los hallazgos resaltan que en sujetos con alteraciones neuroendocrinas (1) es factible que presenten alteraciones neurocomportamentales y neurocognitivas (Azzopardi et al., 2010), y, (2) es fundamental el abordaje interdisciplinario para la adecuada caracterización e intervención clínica.

Si bien los resultados del presente estudio objetivan relativa preservación de las funciones cognitivas asociadas al cuadrante cortical posterior bilateral, tales como el lenguaje y los procesos visuoespaciales, sugieren una tendencia a retracción funcional en pruebas que elicitan procesos atencionales y en el funcionamiento ejecutivo; prominentemente.

El conjunto de los análisis de este trabajo de grado podrían relacionarse con lo planteado por Parikh (2014) y Krüger et al., (2021) al proponer que cambios metabólicos de la tiroxina podrían generar alteraciones bioquímicas, y, su acción en los neurotransmisores exacerbar disfunción neurocognitiva en la atención y en el funcionamiento ejecutivo (Azzopardi et al., 2010; Samuels & Bernstein, 2022; Yuan et al., 2020).

Alteraciones en el sistema neuroendocrino, como la deficiencia de tiroxina –que participa en las vías metabólicas- puede generar desregularización del metabolismo celular (Heinrich & Grahm, 2003); por una ausencia en la participación de la tiroxina en la cascada metabólica celular y neuronal, y exacerbar fallo cognitivo (Melmed et al., 2016). Así entonces, las enfermedades neuropsiquiátricas y neurocognitivas, entre ellas las derivadas de la deficiencia de la tiroxina, no necesariamente se encuentran relacionadas con alteraciones estructurales del parénquima cerebral, sino que, podrían tratarse de alteraciones en subescalas anatómicas relacionadas con procesos biomoleculares.

Estos hallazgos pueden tener implicancias clínicas y teóricas, y plantean la pertinencia de incluir el estudio neurocognitivo en los protocolos de atención neuropsicológica a sujetos con alteraciones neuroendocrinas -no contempladas en el abordaje tradicional de la patología-, y, aunque estos hallazgos son discretos, pueden proporcionar evidencia empírica a modelos que consideren la

interacción entre las alteraciones neuroendocrinas y neurocognitivas, como lo es el caso de la Psicosis Mixedematosa.

### **Implicaciones teóricas**

Aunque hallazgos recientes han sugerido que el perfil neurocognitivo en la Psicosis Mixedematosa se caracteriza por déficits y alteraciones neurocognitivas (Krüger et al., 2021) en procesos atencionales, mnésicos y ejecutivos (Krüger et al., 2021), esta investigación es pionera y a la fecha, es la única que propone un diseño metodológico correlacional -de los que se tengan referencia- para estudiar las alteraciones neurocognitivas en este grupo poblacional.

Estos resultados potencian la caracterización neurocognitiva y aportan evidencia de que este tipo de alteración endocrina implica cambios fisiológicos, pero también en la dimensión afectiva, emocional y cognitiva (Azzopardi et al., 2010).

Los hallazgos identifican retracción en la emergencia funcional de los procesos cognitivos básicos y superiores tales la atención y en el funcionamiento ejecutivo, sugiriendo que los signos y síntomas de la Psicosis Mixedematosa pueden impactar la estabilidad y eficiencia cognitiva.

### **Implicaciones clínicas**

Las alteraciones endocrinas pueden presentar una exacerbación clínica dando lugar a sintomatología inusual como la emergencia de fenómenos sensoperceptivos y del pensamiento -alucinaciones y delirios-, alteraciones en el comportamiento, asociados a algunos síntomas clásicos de hipotiroidismo. No obstante, tradicionalmente se dado una mayor relevancia a la caracterización y tratamiento de las alteraciones fisiológicas, y en menor proporción de las neuropsiquiátricas (Azzopardi et al., 2010; Heinrich & Grahm, 2003; Krüger et al., 2021) y neurocognitivas (Dugbartey, 1998) en los casos de las alteraciones endocrinas.

El tratamiento del mixedema psicótico será siempre, tratar la deficiencia de hormona tiroidea, sin embargo, por la frecuente alteración del comportamiento que pone en riesgo al paciente o terceros, el tratamiento a corto plazo de los síntomas psicóticos con psicofármacos, es aconsejable (Melmed et al., 2016; Patel et al., 2020). De acuerdo a la conducta clínica psiquiatría, se puede realizar el manejo con antipsicóticos, ya que, las alucinaciones auditivas pueden ser de tipo imperativo y generar autoagresiones; en el presente estudio, con la conjunción de la dosis adecuada de

levotiroxina y la risperidona los síntomas remitieron en menos de una semana. Así entonces, mediante la atención clínica interdisciplinaria y el ajuste en el esquema farmacológico es factible mejoras significativas en los signos y síntomas.

Si bien en la literatura actual se reportan casos de este tipo de psicosis reversible, son escasos los reportes que implican medidas fisiológicas, funcionales y conductuales. En este sentido, es limitada la evidencia de la alteración neurocomportamental y neurocognitiva que presenta este grupo poblacional.

La caracterización neuropsicológica como recurso clínico para el perfilamiento neurocognitivo en la Psicosis Mixedematosa es un área de creciente interés. Así entonces, incluir la Evaluación neuropsicológica en protocolos de atención puede permitir responder con menor costo y mayor eficacia al abordaje clínico integral a sujetos con esta condición clínica.

La presente investigación brinda un campo de estudio orientando a la evaluación neurocognitiva de sujetos con alteraciones neuroendocrinas quienes no sólo es factible que presenten alteraciones hormonales; fisiológicas, sino también, neuropsiquiátricas y neurocognitivas - asociadas; factibles de reversibilidad.

### **Implicaciones metodológicas**

Aunque la literatura refiere que, los fenómenos de la Psicosis Mixedematosa siguen siendo poco comprendidos, la presente investigación presenta un modelo metodológico robusto que permite estudiar la posible relación entre las alteraciones neuroendocrinas, neuropsiquiátricas y neurocognitivas en sujetos con Psicosis Mixedematosa.

Los hallazgos sugieren que, la alteración endocrina puede tener una expresión clínica y funcional tanto a nivel neurocognitivo como neurocomportamental en el grupo estudiado y su caracterización contribuye al debate actual respecto a (1) la relación entre los cambios neurometabólicos y las alteraciones neurocognitivas, y, (2) la importancia de incluir la evaluación neuropsicológica en los procedimientos de atención no invasivos en el contexto clínico a fin de robustecer los protocolos de atención para el abordaje multidimensional en la psicosis mixedematosa.

Metodológicamente esta investigación (1) provee una mejor caracterización las alteraciones neurocognitivas en la patología endocrina y (2) destaca la importancia de realizar una evaluación y aproximación interdisciplinaria que favorece la caracterización multidimensional de la patología.

## **Conclusiones**

Esta investigación, proporciona bases para comprender la importancia de la evaluación neuropsicológica en la caracterización clínica de sujetos con patología metabólica. Mediante un abordaje metodológico robusto, se logran proponer correlaciones funcionales entre procesos psicológicos básicos y superiores y su relación con conexiones cerebrales en estructuras anteriores a nivel cortical.

Los hallazgos son consistentes con estudios que han reportado alteración funcional en habilidades cognitivas, lo que destaca la importancia de:

- Primero, la evaluación de los sujetos con síntomas psicóticos se debe realizar de forma integral y minuciosa. Esto incluye la descripción detallada del cuadro clínico, la búsqueda de antecedentes personales y familiares de importancia, la historia personal, para construir una historia clínica que permita generar un diagnóstico de trabajo inicial, con diagnósticos diferenciales y apoyándose de manera racional en estudios de neurofisiología, neuropsicología, neuroimagen y laboratorio; además solicitando el apoyo de otras especialidades según cada caso individualizado.
- Segundo, realizar procesos de exploración neurocognitiva en sujetos con alteraciones metabólicas, ya que, desde la neuropsicología es poca la evidencia. Así como en otras enfermedades neuroendocrinas, en la Psicosis Mixodematososa se evidencia la relevancia de realizar la caracterización de los déficits, no obstante, resulta imperativo destacar marcadores cognitivos y ahondar en su estudio en sujetos que están en riesgo o en aquellos que han iniciado el proceso de alteración funcional.
- Tercero, objetivar la evaluación de la dimensión neuropsiquiátrica incrementa la evidencia en manejo de síntomas afectivos y emocionales. La combinación de esquemas de evaluación e

intervención que impliquen el uso de y moduladores del afecto como coadyuvantes al tratamiento farmacológico tradicional en las alteraciones endocrinas, potencia el efecto y la remisión de la sintomatología a nivel neuropsiquiátrico y neurocognitivo.

□ Cuarto, nutrir la práctica clínica con hallazgos investigativos y experimentales recientes. Este modelo de evaluación abre nuevas vías para futuras investigaciones, se trata de un modelo que invita a pensar en el abordaje de la patología neuroendocrina, que centra sus esfuerzos en este nicho investigativo y que prueba la efectividad de los recursos clínicos interdisciplinarios para la evaluación de las habilidades cognitivas cuando el curso de la enfermedad exacerba los síntomas fisiológicos y neuropsiquiátricos.

Investigar sobre la importancia de caracterizar la base afectiva, emocional y la dimensión neurocognitiva en la Psicosis Mixedematosa es un ecosistema investigativo, empero, para lograr el tránsito a los procesos asistenciales regulares, se deben trascender barreras (a) económicas, que dificultan el acceso a servicios de salud (b) clínicas, debido al bajo nivel de entrenamiento del personal de salud y la poca colaboración de redes interprofesionales que limitan la atención integral a este grupo poblacional.

### **Limitaciones**

Es importante mencionar limitaciones del estudio actual. La primera se refiere a la cantidad de pruebas administradas, si bien se logró caracterizar la estabilidad cognitiva global y el funcionamiento cognitivo a nivel ejecutivo, se pueden implementar baterías de pruebas más extensas que permitan ampliar las unidades de medida conductual para el posterior análisis correlacional. La segunda, el reducido tamaño de la muestra, si bien se trata de una manifestación atípica y se potenció el análisis cuantitativo con un grupo control, se esperaría tener mayor número de sujetos en el grupo experimental. Se reitera que, aunque los hallazgos sugieren implicancias a nivel clínico y teórico, el alcance de los resultados del presente estudio es limitado y no generalizable. Es necesario realizar estudios posteriores que contemplen la inclusión de protocolos de evaluación más robustos y seguimiento neuropsicológico a mediano y largo plazo que permita monitorear los hallazgos reportados.

## Consideraciones éticas

Según lo establecido por la Resolución 8430 del Ministerio de Salud de 1993, y la ley 1090 de 2006, las cuales reglamentan las normas científicas, técnicas y de administración de la investigación en salud, y para el ejercicio de la profesión de psicología, se dicta el código Deontológico y Bioético, y otras disposiciones. El presente trabajo se ajustó a los principios de beneficencia, no maleficencia integridad y autonomía. Adicionalmente, contó con el manejo de confidencialidad de los datos recolectados durante la investigación, los cuales se usaron solo con fines investigativos. Los sujetos participaron de manera voluntaria y tuvieron toda la libertad de abandonar el estudio en el momento que lo desearan. De acuerdo con los criterios de la Resolución 8430 de 1993, esta investigación se consideró de riesgo mínimo y contó con el consentimiento informado de cada participante; firmado y aceptado. La contribución del estudio para los participantes consistió en la entrega de un concepto clínico con los resultados individuales.

## REFERENCIAS

- Aghili, R., Khamseh, M., Malek, M., Hadian, A., Baradaran, H., Najafi, L., & Emami, Z. (2012). Changes of subtests of Wechsler Memory Scale and cognitive function in subjects with subclinical hypothyroidism following treatment with levothyroxine. *Archives of Medical Science*, 8(6), 1096–1101. <https://doi.org/10.5114/aoms.2012.32423>
- Alves, C. (1989). Changes in brain maturation detected by magnetic resonance imaging in congenital hypothyroidism. *The Journal of Pediatrics*, 115(5). [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(89\)80292-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(89)80292-6)
- Asher, R. (1949). *Myxoedematous madness*. *Br Med J.* . <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4627.555>.
- Azzopardi, L., Murfin, C., Sharda, A., & De Silva, N. (2010). Myxoedema madness. *BMJ Case Reports*. <https://doi.org/10.1136/bcr.03.2010.2841>
- Bono, G., Fancellu, R., Blandini, F., Santoro, G., & Mauri, M. (2004). Cognitive and affective status in mild hypothyroidism and interactions with L-thyroxine treatment. *Acta Neurologica Scandinavica*, 110(1), 59–66. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00262.x>
- Burkholder, D. B., Klaas, J. P., Kumar, N., & Boes, C. J. (2013). The origin of Woltman's sign of myxoedema. *Journal of Clinical Neuroscience*, 20(9), 1204–1206. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.09.047>
- Chaker, L., Razvi, S., Bensenor, I. M., Azizi, F., Pearce, E. N., & Peeters, R. P. (2022).



- Hypothyroidism. In *Nature Reviews Disease Primers* (Vol. 8, Issue 1). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00357-7>
- Cooke, G., Mullally, S., Correia, N., O'Mara, S., & Gibney, J. (2014). Hippocampal volume is decreased in adults with hypothyroidism. *Thyroid*, *24*(3), 433–440. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0058>
- Couto, B., Sedeño, L., Sposato, L., Sigman, M., Riccio, P., Salles, A., Lopez, V., Schroeder, J., Manes, F., & Ibanez, A. (2013). Insular networks for emotional processing and social cognition: Comparison of two case reports with either cortical or subcortical involvement. *Cortex*, *49*(5), 1420–1434. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.08.006>
- Crawford, J., & Garthwaite, P. (2002). Investigation of the single case in neuropsychology: confidence limits on the abnormality of test scores and test score differences. In *Neuropsychologia* (Vol. 40).
- De Jong, F., Den Heijer, T., Visser, T., De Rijke, Y., Drexhage, H., Hofman, A., & Breteler, M. (2006). Thyroid hormones, dementia, and atrophy of the medial temporal lobe. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *91*(7), 2569–2573. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0449>
- Dugbartey, A. (1998). *Neurocognitive Aspects of Hypothyroidism*. <http://archinte.jamanetwork.com/>
- Escofier, B., & Pagès, J. (1994). Multiple factor analysis (AFMULT package). *Computational Statistics and Data Analysis*, *18*(1), 121–140. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90135-X](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90135-X)
- Ettleson, M., Raine, A., Batistuzzo, A., Batista, S., McAninch, E., Teixeira, M., Jonklaas, J., Laiteerapong, N., Ribeiro, M., & Bianco, A. (2022). Brain Fog in Hypothyroidism: Understanding the Patient's Perspective. *Endocrine Practice*, *28*(3), 257–264. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.12.003>
- Gilbert, M., Rovet, J., Chen, Z., & Koibuchi, N. (2012). Developmental thyroid hormone disruption: Prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences. *NeuroToxicology*, *33*(4), 842–852. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.11.005>
- Gopinathan, M., & James, E. (2017). Hypothyroidism induced myxedema madness and hyponatremia: A case report. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, *7*(4), 206–208. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2017.70430>
- Hegedüs, L., Bianco, A. C., Jonklaas, J., Pearce, S. H., Weetman, A. P., & Perros, P. (2022). Primary hypothyroidism and quality of life. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 18, Issue 4, pp. 230–242). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00625-8>
- Heinrich, T., & Grahm, G. (2003). *Hypothyroidism Presenting as Psychosis: Myxedema Madness Revisited*.
- Hotelling, H. (1933). Analysis of a complex of statistical variables into principal components. *Journal of Educational Psychology*, *24*(6), 417–441. <https://doi.org/10.1037/h0071325>
- Hynicka, L. M. (2015). Myxedema Madness: A Case for Short-Term Antipsychotics? In *Annals*

of *Pharmacotherapy* (Vol. 49, Issue 5, pp. 607–608). SAGE Publications Inc.  
<https://doi.org/10.1177/1060028015570089>

- Ihnen, J., Antivilo, A., Muñoz-Neira, C., & Slachevsky, A. (2013). Chilean version of the INECO Frontal Screening (IFS-Ch) Psychometric properties and diagnostic accuracy. In *Dement Neuropsychol* (Vol. 7, Issue 1).
- Joffe, R., Pearce, E., Hennessey, J., Ryan, J., & Stern, R. (2013). Subclinical hypothyroidism, mood, and cognition in older adults: A review. In *International Journal of Geriatric Psychiatry* (Vol. 28, Issue 2, pp. 111–118). <https://doi.org/10.1002/gps.3796>
- Jurado-Flores, M., Warda, F., & Mooradian, A. (2022). Pathophysiology and Clinical Features of Neuropsychiatric Manifestations of Thyroid Disease. In *Journal of the Endocrine Society* (Vol. 6, Issue 2). Endocrine Society. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab194>
- Krüger, J., Kraschewski, A., & Jockers-Scherübl, M. C. (2021). Myxedema Madness – Systematic literature review of published case reports. In *General Hospital Psychiatry* (Vol. 72, pp. 102–116). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2021.08.005>
- Larner, A. J., & Mitchell, A. J. (2014). A meta-analysis of the accuracy of the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) in the detection of dementia. In *International Psychogeriatrics* (Vol. 26, Issue 4, pp. 555–563). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/S1041610213002329>
- Lê, S., Josse, J., & Husson, F. (2008). FactoMineR: An R package for multivariate analysis. *Journal of Statistical Software*, 25(1), 1–18. <https://doi.org/10.18637/jss.v025.i01>
- Lecrubier, Y., Sheehan, D. V., Weiller, E., Amorim, P., Harnett Sheehan, K., Janavs, J., & Dunbar, G. C. (1998). Artículo original La Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional Reducida (MINI). Una entrevista diagnóstica estructurada breve: fiabilidad y validez según la CIDI. In *Eur Psychiatry Ed. Esp* (Vol. 5).
- Mahoney, F., & Barthel, D. (1965). FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Maryland State Medical Journal*, 14, 61–65.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14258950>
- Mehta, R., Shah, N., & Mehta, R. (2016). A Case Report of Psychosis in a Patient of Myxedema: Myxedema Madness. *SAJ Case Reports*, 3. [www.scholarena.com](http://www.scholarena.com)
- Melmed, S., Polonsky, K., Larsen, P., & Kronenberg, H. (2016). Williams Textbook of Endocrinology. In *Acta Endocrinologica (Bucharest)* (Vol. 12, Issue 1). ACTA Endocrinologica Foundation. <https://doi.org/10.4183/aeb.2016.113>
- Mohamed, M., Danjuma, M., Mohammed, M., Mohamed, S., Siepman, M., Barlinn, K., Suwileh, S., Abdalla, L., Al-Mohanadi, D., Godínez, J. C., Elzouki, A., & Siepman, T. (2021). Myxedema psychosis: Systematic review and pooled analysis. In *Neuropsychiatric Disease and Treatment* (Vol. 17, pp. 2713–2728). Dove Medical Press Ltd.  
<https://doi.org/10.2147/NDT.S318651>
- Ospina, N. (2015). *Adaptación y Validación en Colombia del Addenbrooke's Cognitive Examination-Revisado (ACE-R) en pacientes con Deterioro Cognoscitivo Leve y Demencia*. Universidad Nacional de Colombia.

- Parikh, N., Sharma, P., & Parmar, C. (2014). A case report on myxedema madness: Curable psychosis. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 36(1), 80–81. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.127260>
- Pasqualetti, G., Pagano, G., Rengo, G., Ferrara, N., & Monzani, F. (2015). Subclinical hypothyroidism and cognitive impairment: Systematic review and meta-analysis. In *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 100, Issue 11, pp. 4240–4248). Endocrine Society. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2046>
- Patel, R. S., Heer, A. S., Lesko, A., Kim, S. W., & Ishaq, M. (2020). Risperidone and Levothyroxine for Managing “Myxedema Madness.” *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.10152>
- Pearson, K. (1901). LIII. On lines and planes of closest fit to systems of points in space. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 2(11), 559–572. <https://doi.org/10.1080/14786440109462720>
- Ruiz-Marcos, A., Sanchez-Toscano, F., Escobar del Rey, F., & Morreale de Escobar, G. (1979). Severe hypothyroidism and the maturation of the rat cerebral cortex. In *Brain Research* (Vol. 162). [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90292-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90292-0)
- Samuels, M. (2014). Psychiatric and cognitive manifestations of hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 377–383. <https://doi.org/10.1097/MED>
- Samuels, M., & Bernstein, L. (2022). Brain Fog in Hypothyroidism: What Is It, How Is It Measured, and What Can Be Done about It. In *Thyroid* (Vol. 32, Issue 7, pp. 752–763). Mary Ann Liebert Inc. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0139>
- Sheehan, D., Janavs, J., Baker, R., Harnett-Sheehan, K., Knapp, E., Sheehan, M., Lecrubier, Y., Weiller, E., Hergueta, T., Amorim, P., Bonora, L., Lépine, J., Ferrando, L., Bobes, J., Gibert, J., Soto, M., & Soto, O. (1992). *MINI International Neuropsychiatric Interview (MINI)*.
- Shlykov, M. A., Rath, S., Badger, A., Winder, G. S., Gerald, D., & Winder, S. (2016). “Myxoedema madness” with Capgras syndrome and catatonic features responsive to combination olanzapine and levothyroxine. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016>
- Sierra, N., Saraniti, A., Gleichgerrcht, E., Roca, M., Manes, F., & Torralva, T. (2019). The IFS (INECO Frontal Screening) and level of education: Normative data. *Applied Neuropsychology:Adult*, 26(4), 331–339. <https://doi.org/10.1080/23279095.2018.1427096>
- Singh, S., Modi, S., Bagga, D., Kaur, P., Shankar, L. R., & Khushu, S. (2013). Voxel-Based morphometric analysis in hypothyroidism using diffeomorphic anatomic registration via an exponentiated lie algebra algorithm approach. *Journal of Neuroendocrinology*, 25(3), 229–234. <https://doi.org/10.1111/jne.12001>
- Smith, C., Grondin, R., Lemaster, W., Martin, B., Gold, B., & Ain, K. (2015). Reversible cognitive, motor, and driving impairments in severe hypothyroidism. *Thyroid*, 25(1), 28–36. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0371>
- Straube, T., Weisbrod, A., Schmidt, S., Raschdorf, C., Preul, C., Mentzel, H., & Miltner, W. (2010). No impairment of recognition and experience of disgust in a patient with a right-

hemispheric lesion of the insula and basal ganglia. *Neuropsychologia*, 48(6), 1735–1741.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.02.022>

Torralva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., López, P., & Manes, F. (2009). INECO Frontal Screening (IFS): A brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*.  
<https://doi.org/10.1017/S1355617709990415>

Yuan, L., Luan, D., Xu, X., Yang, Q., Huang, X., Zhao, S., Zhang, Y., & Zhou, Z. (2020). Altered attention networks in patients with thyroid dysfunction: A neuropsychological study. *Hormones and Behavior*, 121. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2020.104714>