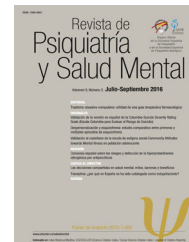




Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



CARTA AL DIRECTOR

Tratamiento con levotiroxina de los síntomas cognitivos persistentes en depresión mayor



Levothyroxine treatment for persistent cognitive symptoms in major depression

Sr. Director:

Los pacientes con depresión mayor, incluyendo tanto formas unipolares como los episodios depresivos del trastorno bipolar, pueden presentar síntomas cognitivos persistentes incluso en fases de remisión o eutimia¹, con un impacto negativo en su calidad de vida y funcionalidad. Aunque clásicamente se había postulado que los síntomas cognitivos asociados a la depresión mejoraban una vez recuperado el episodio depresivo, en la actualidad se conoce que pueden existir déficits cognitivos en diferentes dominios de memoria, atención, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento de la información, que podrían tener un curso independiente del estado de ánimo. Dado que las intervenciones procognitivas eficaces en depresión mayor son escasas, resulta un campo de interés para probar si fármacos ya comercializados con efectos beneficiosos sobre la cognición en otras condiciones clínicas pueden jugar un papel procognitivo en pacientes con depresión mayor con síntomas cognitivos persistentes.

En esta línea, las hormonas tiroideas podrían considerarse una potencial opción terapéutica. Las hormonas tiroideas son necesarias para el desarrollo del sistema nervioso central y también desempeñan acciones en el cerebro adulto². Entre estas acciones se encuentran modular la proliferación de precursores neuronales, con efectos en la migración, diferenciación y formación de sinapsis neuronales, así como facilitar el desarrollo y diferenciación de células gliales². Además, existe una distribución de receptores para hormonas tiroideas en regiones cerebrales fundamentales para las habilidades cognitivas como son el córtex prefrontal y el hipocampo, por lo que sería plausible que las hormonas tiroideas puedan jugar un papel importante en la neurocognición. De hecho, pacientes con hipotiroidismo presentan alteraciones cognitivas en forma de déficits en la atención, memoria verbal y de trabajo, percepción visual y funciones ejecutivas, que mejoran con la introducción de levotiroxina (L-T4)³. Estas alteraciones

pueden existir también en pacientes con hipotiroidismo subclínico, aunque un metaanálisis muestra que estas alteraciones se evidencian en pacientes menores de 75 años⁴.

Las hormonas tiroideas, junto con otros biomarcadores como las hormonas relacionadas con el eje hipotálamo-pituitario-adrenal o los factores inflamatorios⁵, podrían jugar un papel en la etiopatogenia de la depresión mayor. Por otro lado, el tratamiento con triyodotironina (T3) se considera una estrategia de potenciación clásica para mejorar los síntomas depresivos en depresión resistente⁶, aunque existen estudios que señalan que la potenciación con L-T4 sería también una estrategia efectiva⁷. Algunos estudios han mostrado que la adición de T3 podría mejorar el rendimiento cognitivo en pacientes con trastorno bipolar que reciben litio, o que incluso podría atenuar los efectos negativos a nivel cognitivo de la terapia electroconvulsiva en pacientes con trastornos afectivos⁸. No obstante, la adición de hormonas tiroideas como potenciador cognitivo no es una estrategia utilizada habitualmente en la práctica clínica.

La decisión de iniciar tratamiento sustitutivo específico en el hipotiroidismo subclínico se toma habitualmente cuando la TSH es superior a 10 mUI/L, aunque se puede considerar en algunos casos con cifras de TSH entre el límite superior de la normalidad (habitualmente considerado como 4,12 mUI/L) y 10 mUI/L, sobre todo si existe positividad para anticuerpos antitiroideos, embarazo, en población infanto-juvenil o con riesgo cardiovascular concomitante⁹. Existe una falta de consenso respecto al uso de L-T4 en pacientes con TSH entre 4,12 y 10 mUI/L. En este sentido, guías clínicas nacionales¹⁰ e internacionales⁹ recomiendan valorar la adición de L-T4 si existen síntomas sugestivos de hipotiroidismo. De hecho, la guía clínica del grupo de trabajo en enfermedad tiroidea de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) indica que, en pacientes con hipotiroidismo subclínico y concentraciones de TSH entre 4,5 y 10 mUI/L que presenten síntomas de hipotiroidismo, se podría considerar una prueba terapéutica con L-T4 durante algunos meses y controlar la evolución de los síntomas para decidir continuar o interrumpir el tratamiento según la respuesta.

El problema, en referencia a la toma de decisiones sobre la posible adición de este tratamiento en pacientes con depresión mayor, es que muchos síntomas de hipotiroidismo (como ánimo depresivo, astenia, quejas cognitivas) se solapan con los propios síntomas de la depresión, lo que hace más compleja la decisión en pacientes con depresión mayor

e hipotiroidismo subclínico comórbido. Dada la elevada prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con depresión mayor (un 20% en depresión mayor resistente¹¹), en aquellos casos que presenten síntomas cognitivos se podría plantear un análisis terapéutico con el objetivo de evaluar si mejoran su aspecto cognitivo con la adición de L-T4. Aunque esta estrategia terapéutica podría realizarse en la práctica clínica habitual siguiendo algunas recomendaciones de las guías clínicas¹⁰, resulta especialmente importante que investigadores clínicos lleven a cabo estudios prospectivos que evalúen si esta estrategia terapéutica es efectiva como tratamiento procognitivo en pacientes con depresión mayor e hipotiroidismo subclínico. Este conocimiento permitiría ampliar el arsenal terapéutico de los psiquiatras para tratar mejor los síntomas cognitivos persistentes en depresión mayor unipolar y bipolar.

Financiación

Javier Labad ha recibido una Intensificación de la Actividad Investigadora (SLT006/17/00012) del Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya durante 2018 y 2019.

Conflicto de intereses

Los autores no refieren ningún conflicto de interés con relación al presente manuscrito.

Bibliografía

1. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: Meta-analytic study. *Br J Psychiatry*. 2009;195:475–82.
2. Noda M. Possible role of glial cells in the relationship between thyroid dysfunction and mental disorders. *Front Cell Neurosci*. 2015.
3. Samuels MH. Thyroid disease and cognition. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2014;43:529–43.
4. Pasqualetti G, Pagano G, Rengo G, Ferrara N, Monzani F. Subclinical hypothyroidism and cognitive impairment: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:4240–8.
5. Soria V, Uribe J, Salvat-Pujol N, Palao D, Menchón JM, Labad J. Psiconeuroinmunología de los trastornos mentales. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2018;11:115–24.
6. Ionescu DF, Rosenbaum JF, Alpert JE. Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17:111–26.
7. Bauer M, Hellweg R, Gräf KJ, Baumgartner A. Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine. *Neuropsychopharmacology*. 1998;18:444–55.
8. Tremont G, Stern RA. Minimizing the cognitive effects of lithium therapy and electroconvulsive therapy using thyroid hormone. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2000;3:175–86.
9. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA guideline: Management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* [Internet]. 2013;2:215–28.
10. Corrales-Hernández JJ, Alonso-Pedrol N, Cantón-Blanco A, Galofré-Ferrater JC, Pérez-Pérez A, Lajo-Morales T, et al. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica. *Endocrinol Nutr*. 2007;54:44–52.
11. Hickie I, Bennett B, Mitchell P, Wilhelm K, Orlay W. Clinical and subclinical hypothyroidism in patients with chronic and treatment-resistant depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 1996;30:246–52.

Javier Labad^{a,b,c,d,*}, Virginia Soria^{c,e}, Antonio Armario^{b,c,d,f}, Roser Nadal^{b,c,d,f}, José Antonio Monreal^{a,c,d} y Diego Palao^{a,b,c,d}

^a *Departamento de Salud Mental, Hospital Universitari Parc Taulí, Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí (I3PT), Sabadell (Barcelona), España*

^b *Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès (Barcelona), España*

^c *Unidad de Neurociencia Translacional, Universitat Autònoma de Barcelona-Parc Taulí, Barcelona, España*

^d *Centro de Investigación Biomédica en Red-Salud Mental (CIBERSAM)*

^e *Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitari de Bellvitge, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), España*

^f *Institut de Neurociències, Cerdanyola del Vallès (Barcelona), España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlabad@tauli.cat (J. Labad).