

# Deterioro cognitivo asociado a hipotiroidismo: la importancia de buscar demencias reversibles

David Lira<sup>1,2,3</sup>, Nilton Custodio<sup>1,2,3</sup>, Carlos Guerreros<sup>2,4</sup>, Eduardo Moreno<sup>2,5</sup>, Liliana Bendezu<sup>1,3</sup>, Rosa Montesinos<sup>1,6</sup>

## RESUMEN

Se presentan cinco casos de pacientes de sexo femenino, referían quejas subjetivas de deterioro de memoria, con cuadros clínicos compatibles con demencia, a las que después de realizar el protocolo para el estudio de causas de esta entidad, se encontró niveles bajos de hormonas tiroideas, siendo catalogados como demencia reversible secundaria a hipotiroidismo, se les administró levotiroxina por un periodo de seis meses y se reevaluó la función cognitiva, encontramos que dos pacientes no presentaron mejoría, pero tres pacientes tuvieron recuperación de la función cognitiva. La revisión de la bibliografía muestra que la respuesta a la reposición de hormona tiroidea es variable, en caso de no obtener mejoría después de un periodo de por lo menos seis meses, debería de reevaluarse el caso para considerar otra causa de demencia.

**PALABRAS CLAVE:** demencia, deterioro cognitivo, disfunción tiroidea, hipotiroidismo.

**Cognitive impairment associated with hypothyroidism: the importance of searching reversible dementia**

## ABSTRACT

Presented five cases of female patients, who reported subjective memory complaints, with clinical symptoms of dementia. After performing the study protocol for causes of dementia, we found low levels of thyroid hormones, being classified as reversible dementia secondary to hypothyroidism, they were prescribed with levothyroxine for a period of six months, at the end of the sixth month the cognitive function was re-evaluated founding that two patients had no improvement, but three patients had cognitive functional recovery. The review of the literature shows that the response to the thyroid hormone replacement is variable, if the patient does not get better after a period of at least six months, the case should be re-evaluated to consider other causes of dementia.

**KEY WORDS:** dementia, cognitive impairment, hypothyroidism, thyroid dysfunction.

1. Unidad de Diagnóstico de Deterioro Cognitivo y Prevención de Demencia. Clínica Internacional. Lima. Perú.
2. Unidad de Investigación. Clínica Internacional. Lima Perú.
3. Servicio de Neurología. Clínica Internacional. Lima Perú.
4. Servicio de Endocrinología. Clínica Internacional. Lima Perú.
5. Servicio de Medicina Interna. Clínica Internacional. Lima Perú.
6. Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Clínica Internacional. Lima Perú.

**Correspondencia:** Dr. David Lira. E-mail: davidlira@neuroconsultas.com

## INTRODUCCIÓN

La demencia es una patología cuya prevalencia aumenta progresivamente con el paso de los años, debido al incremento de los factores de riesgo, así como al aumento de la esperanza de vida tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo.<sup>1</sup>

La mayor esperanza de vida en las personas, se asocia a un mayor número de patologías sistémicas que pueden tener síntomas de deterioro cognitivo, en especial en personas mayores, que suelen estar enmascarados por su instalación lenta y progresiva o confundirse con los cambios generados por el envejecimiento normal, los que deben de ser debidamente descartados a través del protocolo de estudio de etiología de la demencia,<sup>2</sup> en pacientes con quejas subjetivas de deterioro de la memoria. Las causas de una demencia reversible son muy variadas y consideran depresión, uso de algunos medicamentos, déficit de vitamina B12 o ácido fólico, insuficiencia hepática y renal, alteraciones electrolíticas, infecciones y trastornos endocrinos que incluyen la disfunción tiroidea y las alteraciones de la paratiroides; que deben ser descartadas mediante el estudio completo y detallado adaptado a nuestra realidad.<sup>3</sup>

Las hormonas tiroideas son secretadas por la glándula tiroidea a nivel cervical y tienen múltiples funciones. El déficit de hormonas tiroideas tiene diversas formas de presentación clínica, como el hipotiroidismo clínico caracterizado por la disminución de la tiroxina libre (T4L) y triiodotironina libre (T3L) con elevación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), y el hipotiroidismo subclínico con elevación de la TSH y niveles normales de T4L y T3L;<sup>4</sup> las que se asocian a diversas patologías que incluyen el deterioro cognitivo, pudiendo coexistir con otras enfermedades. Algunos estudios han reportado relación entre el hipotiroidismo y la demencia, incluida la Enfermedad de Alzheimer (EA);<sup>5-8</sup> incluso los niveles séricos bajos de T4L pueden ser suficientes para determinar deterioro cognitivo,<sup>9</sup> o solamente niveles bajos de TSH en la AD<sup>10</sup> o el deterioro cognitivo.<sup>11</sup> Sin embargo, otros estudios no han encontrado relación entre disfunción tiroidea y deterioro cognitivo.<sup>12</sup>

No está claro de que manera la disfunción tiroidea afecta la función cognitiva. Al parecer tendrían que ver la amígdala y el hipocampo a nivel del lóbulo medial temporal, que presentan una alta densidad de receptores de hormona tiroidea,<sup>13,14</sup> estructuras cerebrales que tienen una gran importancia en los procesos cognitivos.

La reversibilidad del deterioro cognitivo por hipotiroidismo ha sido ampliamente discutida y algunos autores reportan que los pacientes con demencia secundaria a hipotiroidismo, pueden revertir su cuadro si reciben la hormona tiroidea en forma precoz, sin embargo otros reportes muestran que los pacientes persisten con su deterioro cognitivo una vez superado su cuadro de hipotiroidismo.<sup>12</sup>

Presentamos 5 casos de deterioro cognitivo secundario a hipotiroidismo y la respuesta terapéutica a la levotiroxina,

los que fueron tratados en la Clínica Internacional de Lima - Perú.

## CASOS CLÍNICOS

### CASO 1

Paciente de sexo femenino de 73 años de edad, con 6 años de educación, con antecedente de hipertensión arterial (HTA) y Diabetes Mellitus (DM), con un tiempo de enfermedad de 2 años caracterizado por compromiso de la memoria reciente, anomia, paronomia. Evaluada con un Mini Mental Examination State (MMSE) 15 de 20/30, Prueba del Dibujo del Reloj - versión de Manos (PDR-M) 16 4/10 y Pfeffer Functional Activities Questionnaire (PFAQ) 17 de 15/30. Se realizaron exámenes auxiliares para descartar demencia reversible con dosaje de vitamina B12, ácido fólico, entre otros con resultados normales. Los exámenes de dosaje de hormonas tiroideas fueron anormales: TSH 4,9 uUI/ml (Rango normal 0,27 - 4,2 uUI/ml), T4L 0,8 ng/dl (Rango normal 0,7 - 1,80 ng/dl), T3L 1,2 pg/ml (Rango normal 1,5 - 4,1 pg/ml). Resonancia Magnética Cerebral (IRM) con atrofia de hipocampo. Recibió tratamiento con levotiroxina hasta alcanzar niveles normales de hormonas tiroideas, sin recuperación cognitiva al cabo de 6 meses.

### CASO 2

Paciente de sexo femenino de 68 años de edad, con 14 años de educación, sin antecedentes de importancia, con



un tiempo de enfermedad de 3 años caracterizado por desorientación espacial, apraxia ideomotriz, anomia. Evaluada con MMSE de 24/30, PDR-M 10/10, PFAQ de 16/30. Se realizaron exámenes auxiliares para descartar demencia reversible con dosaje de vitamina B12, ácido fólico, entre otros con resultados normales. Los exámenes de dosaje de hormonas tiroideas fueron anormales: TSH 6,7 uUI/ml, T4L 0,9 ng/dl, T3L 2,5 pg/ml. IRM con infartos lacunares. Recibió tratamiento con levotiroxina hasta alcanzar niveles normales de hormonas tiroideas, sin recuperación cognitiva al cabo de 6 meses.

### CASO 3

Paciente de sexo femenino de 71 años de edad, con 10 años de educación, con antecedente de HTA, con un tiempo de enfermedad de 3 años caracterizado por desorientación temporo-espacial recurrente y pérdida de interés en las actividades habituales. Evaluada con MMSE de 19/30, PDR-M 5/10, PFAQ de 18/30. Se realizaron exámenes auxiliares para descartar demencia reversible con dosaje de vitamina B12, ácido fólico, entre otros con resultados normales. Los exámenes de dosaje de hormonas tiroideas fueron anormales: TSH 7,1 uUI/ml, T4L 1,2 ng/dl, T3L 0,9 pg/ml. IRM con atrofia de hipocampo y lesiones de sustancia blanca periventricular. Recibió tratamiento con levotiroxina hasta alcanzar niveles normales de hormonas tiroideas, con recuperación de las funciones cognitivas al cabo de 6 meses.

La importancia de las demencias de causa reversible radica en que su diagnóstico temprano y el tratamiento precoz logran en algunos casos su completa recuperación, dependiendo de las enfermedades asociadas...

### CASO 4

Paciente de sexo femenino de 61 años de edad, con 8 años de educación, con antecedente de DM, con un tiempo de enfermedad de 1 año caracterizado por agitación psicomotriz nocturna, falso reconocimiento, delusiones visuales, anomia. Evaluada con un MMSE de 18/30, PDR-M 2/10, PFAQ de 20/30. Se realizaron exámenes auxiliares para descartar demencia reversible con dosaje de vitamina B12, ácido fólico, entre otros con resultados normales. Los exámenes de dosaje de hormonas tiroideas fueron anormales: TSH 5,3 uUI/ml, T4L 1,0 ng/dl, T3L 2,6 pg/ml. IRM normal. Recibió tratamiento con levotiroxina hasta alcanzar niveles normales de hormonas tiroideas, con recuperación de las funciones cognitivas al cabo de 6 meses.

### CASO 5

Paciente de sexo femenino de 67 años de edad, con 10 años de educación, sin antecedentes de importancia, con un tiempo de enfermedad de 2 años caracterizado por fallas de la memoria de corto y largo plazo, anomia, apraxia constructiva. Evaluada con MMSE de 20/30, PDR-M 4/10, PFAQ de 23/30. Se realizaron exámenes auxiliares para descartar demencia reversible con dosaje de vitamina B12, ácido fólico, entre otros con resultados normales. Los exámenes de dosaje de hormonas tiroideas fueron anormales: TSH 5,8 uUI/ml, T4L 0,6 ng/dl, T3L 1,0 pg/ml. IRM normal. Recibió tratamiento con levotiroxina hasta alcanzar niveles normales de hormonas tiroideas, con recuperación de las funciones cognitivas al cabo de 6 meses.

## DISCUSIÓN

Los cinco casos clínicos presentados son de sexo femenino, que de acuerdo a los reportes de otros estudios, es el sexo con mayor proporción de patología tiroidea,<sup>18</sup> que tendría relación con el mayor incremento de anticuerpos antitiroideos con el aumento de la edad.

De nuestros pacientes los 2 primeros casos no tuvieron mejoría de la función cognitiva, pese a la administración de levotiroxina hasta normalizar los niveles de las hormonas tiroideas y un seguimiento de seis meses; respuesta diferente a los tres últimos pacientes que si tuvieron recuperación de la función cognitiva. Ésta respuesta diferente de los pacientes a la levotiroxina ha sido reportado por otros estudios que mostraron resultados contradictorios en la recuperación de la función cognitiva.<sup>10-12</sup>

Cuando analizamos los hallazgos de resonancia magnética encontramos desde hallazgos normales en los dos últimos casos hasta atrofia de hipocampo y lesiones de sustancia blanca periventricular en el tercer caso, los que mostraron mejoría de la función cognitiva con el empleo de levotiroxina. Mientras que de los dos primeros casos clínicos que no tuvieron mejoría el primero tuvo atrofia de hipocampo y el segundo infartos lacunares; que podrían sugerir que el primer caso se trataba de EA y el segundo de demencia vascular. Estos hallazgos son similares a los reportados por otros estudios que sugieren que el hipotiroidismo en sus diversos tipos, asociado a deterioro de la función cognitiva; generalmente se asocia a otro tipo de patologías que serían las determinantes del deterioro cognitivo;<sup>12</sup> como la AD donde se reporta atrofia de la amígdala y del hipocampo<sup>19</sup> o lesiones de sustancia blanca en el deterioro cognitivo.<sup>20</sup>

La incidencia de hipotiroidismo subclínico puede llegar hasta el 18% en mujeres mayores de 60 años,<sup>21</sup> siendo imprescindible el estudio de las hormonas tiroideas, para que en caso de encontrar una deficiencia, administrar el tratamiento correspondiente, por un periodo mínimo de seis meses y en caso de no encontrar mejoría de la función cognitiva reevaluar el caso para considerar otra causa de



demencia. Durante éste estudio de función tiroidea debe hacerse un seguimiento de los pacientes con hipertiroidismo en los que también se ha encontrado asociación con demencia,<sup>22</sup> y atrofia cerebral localizada.<sup>23</sup>

La importancia de las demencias de causa reversible radica en que su diagnóstico temprano y el tratamiento precoz logran en algunos casos su completa recuperación, dependiendo de las enfermedades asociadas; para su detección puede emplearse el esquema propuesto por nuestro grupo de estudio en una revisión anterior.<sup>3</sup>

## Referencias

- Nitrini R, Bottino C, Albala C, Custodio N, Ketzoian C, Llibre J, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *International Psychogeriatrics* 2009;21:622-630.
- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1131-1132.
- Custodio N, Lira D, Montesinos R, Bendeuz L, Cortijo P. Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer en países en vías de desarrollo: Aproximación a nuestra realidad. *Interciencia* 2010;1:11-21.
- Vaidya B, Pearce SHS. Management of hypothyroidism in adults. *BMJ* 2008; 337:a801.
- Ganguli M, Burmeister LA, Seaberg EC, Belle S, DeKosky ST. Association between dementia and elevated TSH: a community-based study. *Biol Psychiatry* 1996;40:714-25.
- Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:733-737.
- Hogervorst E, Huppert F, Matthews FE, Brayne C. Thyroid function and cognitive decline in the MRC Cognitive Function and Ageing Study. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33:1013-1022.
- Tan ZS, Beiser A, Vasan RS, Au R, Auerbach S, et al. Thyroid function and the risk of Alzheimer Disease. *Arch Intern Med* 2008;168:1514-1520.
- Volpato S, Guralnik JM, Fried LP, Remaley AT, Cappola AR, Launer LJ. Serum thyroxine level and cognitive decline in euthyroid older women. *Neurology* 2002;58:1055-1061.
- van Osch LA, Hogervorst E, Combrinck M, Smith AD. Low thyroidstimulating hormone as an independent risk factor for Alzheimer disease. *Neurology* 2004;62:1967-1971.
- Wahlin A, Bunce D, Whalin TB. Longitudinal evidence of the impact of normal thyroid stimulating hormone variations on cognitive functioning in very old age. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:625-637.
- Gussekloo J, van Excel E, Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004;292:2591-2599.
- Lathe R. Hormones and the hippocampus. *J Endocrinol* 2001;169:205-231.
- Koromilas C, Liapi C, Schulpis KH, Kalafatakis K, Zarros A, et al. Structural and functional alterations in the hippocampus due to hypothyroidism. *Metab Brain Dis.* 2010;25:339-354.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975;12:189-198.
- Manos P, Wu R. The ten-point clock test: A quick screen and grading method for cognitive impairment in medical and surgical patients. *Int J Psych Med* 1994;24:229-244.
- Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 1982;37:323-329.
- Morganti S, Ceda GP, Sacconi M, Milli B, Ugoletti D. Thyroid disease in the elderly: sex-related differences in clinical expression. *J Endocrinol Invest* 2005;28(11Suppl Proceedings):101-104.
- Callen DJ, Black SE, Gao F, Caldwell CB, Szalai JP. Beyond the hippocampus: MRI volumetry confirms widespread limbic atrophy in AD. *Neurology* 2001;57:1669-1674.
- de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2000;47:145-151.
- Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jul 18;(3):CD003419.
- Benseñor I, Lotufo P, Menezes P, Sczafca M. Subclinical hyperthyroidism and dementia: the Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH). *BMC Public Health* 2010;10:298.
- Ceresini G, Lauretani F, Maggio M, Ceda G, Morganti S, et al. Thyroid Function Abnormalities and Cognitive Impairment in Elderly People: Results of the Invecchiare in Chianti Study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:89-93.