



Hipertiroidismo. Concepto. Clasificación. Descripción de los principales tipos: patogenia, clínica y diagnóstico. Crisis tirotóxica. Hipertiroidismo subclínico. Tratamiento. Criterios de remisión

A. Jara Albarrán, V. Andía Melero
y P. Sánchez García-Cervigón

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario
Gregorio Marañón. Universidad Complutense. Madrid. España.

Concepto

El hipertiroidismo se caracteriza por la hiperfunción tiroidea debida a un exceso de secreción de hormonas tiroideas, triyodotironina (T3) y tiroxina (T4). La hiperfunción tiroidea también se conoce como tirototoxicosis cuando la clínica es llamativa.

Existen diferentes tipos con una clínica hipertiroidica común, pero con caracteres diferenciales en cuanto a su etiopatogenia y clínica, que condicionan el diagnóstico y su tratamiento^{1,2}.

Su frecuencia es del 0,5% entre la población femenina, aunque habría que sumar otro 0,8% de casos subclínicos; en ancianos puede ascender al 3%³. El más frecuente de los hi-

PUNTOS CLAVE

Enfermedad de Graves-Basedow. Es una enfermedad autoinmune, con autoanticuerpos estimulantes del receptor de tirotrópina positivos, que cursa con hipertiroidismo • Clínicamente presenta bocio difuso en la palpación, eco y gammagrafía • El exoftalmos es posible y el mixedema pretibial poco frecuente • El tratamiento tiene tres posibilidades: antitiroideos, cirugía o I-131.

Adenoma tiroideo tóxico. No es una enfermedad autoinmune • Se debe a una mutación del gen del receptor de la tirotrópina • Se trata de un nódulo tiroideo único: adenoma que cursa en varios estadios: autónomo-pretóxico-tóxico • En la gammagrafía: nódulo captante con supresión del resto del tiroides • Tratamiento: I-131 o cirugía, con preparación previa con antitiroideos.

Bocio multinodular tóxico. Dos tipos etiopatogénicos: uno similar a múltiples adenomas tóxicos, otro, un Basedow con nódulos fríos • Puede o no haber exoftalmos • El hipertiroidismo puede ser subclínico y originar arritmias • Tratamiento de elección: tiroidectomía subtotal con preparación de antitiroideos.

Adenoma hipofisario productor de tirotrópina. Se caracteriza por tiroxina libre elevada con tirotrópina elevada o al menos no suprimida • Se debe hacer diagnóstico diferencial con el síndrome de resistencia hipofisaria a las hormonas tiroideas • Para el diagnóstico se realizará resonancia magnética: tumor hipofisario • Tratamiento: cirugía con preparación de octreótido o lanreótido.

Inducido por yodo: Jod Basedow; amiodarona. El exceso de yodo puede inducir un hipertiroidismo • Bocio discreto, salvo que lo hubiera previamente • Gammagrafía: bloqueo de la captación • Tratamiento: observación o antitiroideos • En un subtipo pueden estar indicados los corticoides.

Hipertiroidismo neonatal por mutaciones del receptor de tirotrópina (hipertiroidismo por hiperplasia tiroidea no autoinmune). La mutación del receptor de tirotrópina afecta a todo el tiroides • El hipertiroidismo es muy manifiesto • Patogenia no autoinmune • Tratamiento de elección: tiroidectomía total.

TABLA 1

Clasificación de los hipertiroidismos

TSH elevada

Adenoma hipofisario productor de TSH

Resistencia hipofisaria a las hormonas tiroideas

Anticuerpos estimulantes del receptor de TSH

Graves-Basedow

Hashitoxicosis

BMN tóxico tipo B

Basedow neonatal

Tirotoxicosis en tiroiditis silente

Tirotoxicosis en tiroiditis postparto

Mutaciones puntuales del receptor de TSH

Adenoma tiroideo tóxico

Algunos BMN tóxicos, tipo A

Otros hipertiroidismos

Mutaciones polimórficas del receptor de TSH

Hipertiroidismo hereditario autosómico dominante no-autoinmune

Hipertiroidismo congénito no-autoinmune, esporádico

Otras patologías tiroideas

Tiroiditis de De Quervain

Carcinoma folicular

Exceso de hCG

Coriocarcinoma

Mola hidatidiforme

Hiperemesis gravídica

Hormonas tiroideas ectópicas

Estruma ovárico

Metástasis del carcinoma folicular

Hormonas tiroideas exógenas

Iatrogénica

Automedicación

Casual: niños, hamburguesas

Inducido por yodo

Jod Basedow

Amiodarona

Otros

BMN: bocio multinodular; hCG: gonadotropina coriónica humana; TSH: tiotropina.

pertiroidismos es la enfermedad de Graves-Basedow (70-80%), seguida del bocio multinodular tóxico o hiperfuncional (BMN-T) (6-10%) y del adenoma tiroideo tóxico (ATT) (4-7%), y el resto entre todos los demás (5-8%). La prevalencia varía según países y edad; en un grupo español entre mayores de 55 años, el BMN-T era el más frecuente (el 43,1% del total)⁴.

Clasificación

Los principales tipos de hipertiroidismos se exponen en la tabla 1, siguiendo un criterio etiopatogénico.

Un primer grupo lo constituyen los hipertiroidismos producidos por exceso de tiotropina (TSH), ya sea por un adenoma adenohipofisario productor de TSH (TSH-oma) o por resistencia hipofisaria (pero no en tejidos periféricos) a la acción de las hormonas tiroideas.

Un segundo grupo se relaciona con la estimulación patológica del receptor de TSH por autoanticuerpos específicos, lo que constituye la enfermedad de Graves-Basedow y otras relacionadas, como la hashitoxicosis, Basedow neonatal, etc.

El tercer grupo lo constituyen los hipertiroidismos por mutaciones puntuales del receptor de TSH, como ocurre en el ATT y algunos tipos de BMN-T.

El cuarto grupo se refiere a los demás tipos, poco frecuentes y que serán expuestos al final.

Comenzaremos por describir

los más frecuentes: Graves-Basedow, ATT y BMN-T.

Enfermedad de Graves-Basedow

Epidemiología

Es una enfermedad autoinmune, caracterizada por la tríada: tirotoxicosis, bocio difuso y exoftalmos. En ocasiones se añade el mixedema pretibial.

Puede aparecer a todas las edades, más entre los 30 y 50 años. Su incidencia es de 1/1.000 por año, siendo la preva-



Fig. 1. Enfermedad de Graves-Basedow: facies.

lencia femenina del 2,7% (unas 3-5 veces mayor que en varones). Es el hipertiroidismo más frecuente, constituyendo el 70-80% del total.

Patogenia

Se relaciona con una alteración autoinmune con producción, por los linfocitos intratiroideos, de inmunoglobulinas estimulantes del receptor de TSH (Ac-TSH-R), lo que induce una hiperproducción hormonal con clínica de hipertiroidismo. Los portadores del haplotipo DR3 están más predisuestos entre los caucásicos, mientras que en China es el BW46 y en Japón el BW35.

Es frecuente su presentación familiar. La concordancia entre gemelos univitelinos es del 30-60%, y de sólo el 3-9% entre los bivitelinos. Puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes reumáticas, hepáticas, etc., o también endocrinas, como la diabetes mellitus.

Además de los Ac-TSH-R, la antigua TSI (inmunoglobulina estimulante del tiroides) y los antitiroglobulina y antimicrosomales, se pueden detectar otros anticuerpos o citoquinas estimulantes, bloqueadoras o citolíticas, relacionados con el crecimiento mayor o menor del tiroides o su atrofia, así como con el exoftalmos o la dermatopatía (mixedema pretibial).

Se consideran factores de predisposición, aparte de los genéticos, el estrés, las infecciones, emociones y el exceso de yodo (como ocurre en EE.UU. y Japón).

Clínica

Se caracteriza por nerviosismo, irritabilidad, sensación de calor, sudoración, temblores, palpitaciones, cansancio, debilidad, aumento del apetito con pérdida de peso, aumento del número de deposiciones y protusión ocular de ambos o un solo ojo, con sensación de molestia conjuntival.

La mirada es brillante, con retracción del párpado superior al mirar hacia abajo (fig. 1). El exoftalmos aparece en el

60-70% de los casos, en grado variable, a veces asimétrico, y puede ir evolucionando en el curso de la enfermedad de forma paralela o discordante con la clínica general. La dermatopatía es poco frecuente, suele aparecer en el tercio inferior de la pierna y se denomina "mixedema pretibial".

Algunas formas clínicas merecen ser destacadas. El Basedow neonatal aparece por transmisión materna de los Ac-TSH-R y suele ser transitorio. El anciano puede presentar una clínica aparentemente escasa (forma apática), pero con gran repercusión muscular y nerviosismo interior. La parálisis periódica tirotóxica con hipopotasemia es relativamente frecuente entre orientales, pero rara en Europa. Las formas sin exoftalmos pueden inducir a confusión diagnóstica. En el embarazo la clínica de hiperemesis gravídica puede ser realmente una situación de hiperfunción tiroidea por efecto de exceso de gonadotropina coriónica humana (hCG). Por otra parte, puede haber pacientes con sólo exoftalmos, escozor ocular, lacrimación, fotofobia y ausencia de clínica hipertiroidea, el denominado "Basedow oftálmico"; en estos casos puede detectarse TSH inhibida junto a positividad de los Ac-TSH-R, aunque T3 y T4 sean normales.

En otros pacientes el exoftalmos es llamativo y se manifiesta con más agresividad, con posibilidad de complicaciones oftálmicas graves, es el "exoftalmos maligno", con queratitis, edema periorbitario, disfunción de la musculatura ocular, lagofthalmos y posibilidad de panofthalmia.

Otra complicación, en los pacientes no tratados, ya sea de forma espontánea o por inducción de traumas, cirugía u otro estrés, es la "tormenta tiroidea", situación de extrema gravedad, con exacerbación de toda la clínica, especialmente la nerviosa y cardiovascular, que puede conducir a la muerte por fallo cardíaco.

Diagnóstico

Se basará en la clínica hipertiroidea, el hábito nervioso o exaltado, mirada brillante con o sin exoftalmos, la palpación de un bocio difuso, grado I-II, de consistencia algo aumentada, taquicardia, tensión arterial normal o con sistólica elevada, piel y manos calientes y sudorosas y temblor fino en manos.

La ecografía y la gammagrafía no son estrictamente necesarias, pero de realizarlas mostrarán una hiperplasia tiroidea difusa (fig. 2). La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) no es necesaria, salvo en caso de algún nódulo, especialmente si es frío, cuyo riesgo de malignidad es del 5-10%.

Los análisis de hematología y bioquímica general suelen ser normales. La T3 y T4 estarán aumentadas, midiéndose habitualmente T4-libre mayor de 1,8 ng/ml. La TSH estará suprimida, menor de 0,1 μ U/ml, y los Ac-TSH-R serán positivos.

Diagnóstico diferencial

Debe realizarse con los demás tipos de hipertiroidismo, especialmente el ATT y el bocio multinodular hiperfuncionante, que describiremos más adelante, así como con una se-

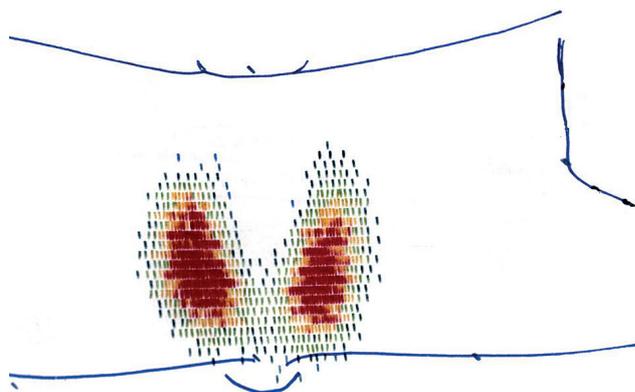


Fig. 2. Gammagrafía tiroidea: enfermedad de Graves-Basedow.

rie de procesos que pueden simular en parte la enfermedad de Graves-Basedow, como el exoftalmos de otro origen, la distonía neurovegetativa o algunas psicopatías por el nerviosismo, la diabetes mellitus por el adelgazamiento, el feocromocitoma, etc.

El denominado hipertiroidismo T3 (con T4 normal) suele ser una fase predinámica y no un hipertiroidismo diferente.

Tratamiento

Para el tratamiento disponemos de tres opciones: médica, quirúrgica o I-131.

Tratamiento médico

Se realiza con antitiroideos del grupo de las tionamidas, metimazol o carbimazol, a dosis de 20-30 mg/día (por ejemplo, 10 mg/8 h), durante 8-18 meses; habitualmente, al mes se debe añadir levotiroxina (L-T4) 75-125 μ g/día para evitar un hipotiroidismo y mantener las dosis altas de antitiroideos. Sin embargo no está demostrado que la adición de L-T4 sea superior a los antitiroideos como única medicación. Hay que controlar la clínica, T4-libre, TSH, y la hematología y transaminasas, ya que aparte de la intolerancia con reacciones cutáneas, se han descrito leucopenia, trombopenia e intolerancia hepática.

En caso de intolerancia a metimazol y carbimazol se debe cambiar a propiltiouracilo a dosis de 100 mg cada 6-8 h. En el embarazo el propiltiouracilo no es más ventajoso que las tionamidas, todos atraviesan la placenta, por lo que lo importante es emplear dosis bajas para mantener la T4-libre entre 1,4-1,8 ng/dl, sin añadir L-T4. Las indicaciones del tratamiento médico son niños y jóvenes, así como adultos con bocio pequeño. La retirada del tratamiento debe realizarse gradualmente, consiguiéndose la remisión en el 60-65%; son frecuentes las recidivas en los dos años posteriores, pudiendo repetirse la terapia médica aunque con menos posibilidades de éxito. El bocio pequeño, la normalidad de la TSH y la negatividad de los Ac-TSH-R son factores predictivos de probable remisión. La curación del proceso nunca puede asegurarse, ya que pueden surgir recidivas al cabo de varios años, o incluso observarse la transición hacia el hipotiroidismo, la otra cara de la patología autoinmune del tiroides.

Tratamiento quirúrgico

La indicación quirúrgica es para bocios grandes o tras el fracaso de la terapia médica. Previamente debe normalizarse la función tiroidea con antitiroideos (añadiendo L-T4 si la espera quirúrgica supera el mes); el día previo se debe administrar yodo (Lugol, dos gotas c/8 h) para evitar la crisis tirotóxica, poco probable si se ha normalizado la función tiroidea con antitiroideos, pero con efectos favorables demostrados⁵. En caso de exoftalmos grave es conveniente considerar la opción quirúrgica. Durante el embarazo, si hay intolerancia a los antitiroideos, puede plantearse la cirugía tiroidea.

Debe realizarse una tiroidectomía subtotal, con respeto de recurrentes y paratiroides. Posteriormente será necesaria la terapia con L-T4 de por vida, a dosis adecuada.

Yodo-131

Se indica como primera opción en personas de edad, en adultos con bocio pequeño o con dificultades para el control médico periódico, o bien tras recidiva después del tratamiento médico o quirúrgico. La dosis suele ser de 6-8 mCi. Previamente debe normalizarse la función tiroidea con antitiroideos, que se suspenden una semana antes del I-131. En el primer mes después del I-131, pueden necesitarse tiamidas a dosis bajas y control hormonal hasta la normalización de la función tiroidea. Posteriormente debe vigilarse la aparición de un posible hipotiroidismo que será bastante probable (hasta un 40%) al cabo de varios años. Aunque no hay evidencia de complicaciones gonadales u otras, no suele ser aconsejado en personas menores de 35 años. No debe prescribirse en caso de exoftalmos grave, ya que puede acentuarse al administrar el I-131. También está contraindicado en el embarazo.

Tormenta tiroidea o crisis tirotóxica

Se caracteriza por una exacerbación de la clínica hipotiroidea (nerviosismo, taquicardia, sudoración, temblor, inquietud) junto con delirio, psicosis, fiebre, náuseas, vómitos, hipotensión, arritmias e insuficiencia cardíaca. Si progresa se llega al estupor, coma y muerte.

Suele desencadenarse por infecciones, intervenciones quirúrgicas, traumas, o la propia cirugía tiroidea o I-131 sin preparación.

El tratamiento suele realizarse en Unidad de Vigilancia Intensiva (UVI), corrigiendo la tirotoxicosis con yoduro potásico (IK) por vía oral (vo) o yoduro sódico (INa) por vía intravenosa (iv) (250 mg c/6 h), propiltiouracilo 300-400 mg c/6 h vo o por sonda nasogástrica, dexametasona 2 mg iv c/6 h, propranolol 1-2 mg iv, corrigiendo el factor precipitante y realizando el tratamiento sintomático necesario (suero glucosado y salino, bajar la temperatura, O₂) y demás cuidados generales. Al mejorar se irá reduciendo la medicación y posteriormente habrá que realizar el tratamiento definitivo del hipertiroidismo.

Exoftalmos maligno

Con la clínica ya mencionada, puede indicarse el tratamiento médico antitiroideo junto al tópico oftalmológico y la administración de uno o varios ciclos de prednisona a dosis de

40-60 mg/día durante dos semanas, con descenso progresivo de la dosis; si no remite se puede recurrir a octreótido o lanreótido en inyección mensual, 3-6 meses; si esto falla habrá que considerar radioterapia o cirugía orbitaria. En ocasiones, la opción quirúrgica para el tiroides puede ser más recomendable que la médica; en esos casos los resultados son mejores con la tiroidectomía total⁶ que con la subtotal o casi-total; desde luego no se debe aconsejar el I-131.

Adenoma tiroideo tóxico

Concepto. Epidemiología

Se caracteriza por la presencia de un tumor tiroideo benigno (adenoma), único, bien encapsulado, constituido por células foliculares bien diferenciadas, con gran capacidad para la captación del yodo de forma independiente de la TSH, lo que conduce a una hipersecreción de hormonas tiroideas con hiperfunción clínica⁷.

Predomina en el sexo femenino, relación 6:1, y en mayores de 40 años.

Su incidencia aumenta con la deficiencia de yodo, por ello es menos frecuente en EE.UU. y Japón, países en los que la yodoprofilaxis se hace con concentraciones mayores de yodo que en Europa.

En su historia natural pasa por varios estadios evolutivos, desde un adenoma autónomo, normofuncional, al pretóxico y finalmente al tóxico o hiperfuncionante.

Es menos frecuente que el Graves-Basedow y que el BMN-T.

Patogenia

Consiste en una mutación del gen del receptor de la TSH, que activa la cascada del adenosinmonofosfato cíclico (AMPC), lo que ocasiona una hipersecreción hormonal independiente del control de la TSH. Se conocen diversas mutaciones, todas ellas esporádicas, cuya etiología es desconocida. No existe patología autoinmune.

Clínica

Depende de la fase evolutiva. En la fase primera, adenoma tiroideo (AT)-autónomo, no hay más clínica que el nódulo tiroideo, de 0,5 a 2 cm, que puede ser apreciado por el propio paciente o el médico. Las hormonas T3, T4 y TSH son normales. En la ecografía el nódulo es sólido y en la gammagrafía capta como el resto del tiroides, salvo que persiste la captación en caso de supresión con T3. En la fase de AT-pretóxico o subclínico, el nódulo suele ser algo mayor, puede haber escasa clínica ocasional y la TSH estará inhibida (menor de 0,1 μ U/ml), con T3 y T4-libre normales o en el límite alto; en la gammagrafía podrá objetivarse el nódulo captante con inhibición del resto del tiroides (fig. 3).

En la fase de toxicidad (ATT) se añade a lo anterior, además del aumento de T3 y T4, una clínica hipertiroidea (ner-

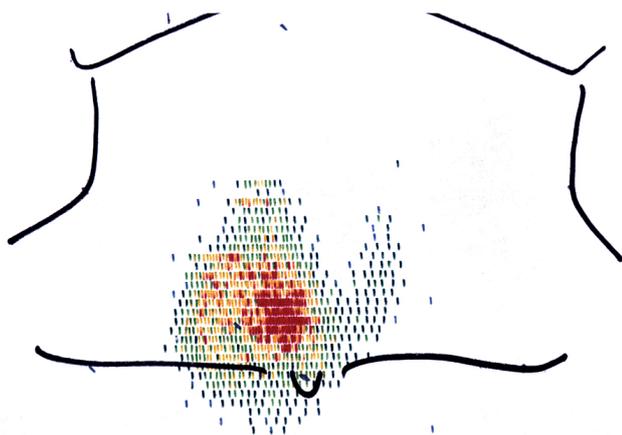


Fig. 3. Gammagrafía tiroidea: adenoma tiroideo tóxico.

visismo, palpitaciones, sudores, calores, temblores, pérdida de peso, etc.) más discreta que en el Graves-Basedow, pero sin exoftalmos ni dermatopatía. La ecografía revela el nódulo, bien delimitado, generalmente sólido. La PAAF no está indicada. Los anticuerpos antitiroideos son negativos.

Proceso evolutivo del adenoma tiroideo tóxico

Suele ser lento, pero progresivo en el curso de 6 o más años. Generalmente va aumentando el tamaño del nódulo y se va desarrollando la hiperfunción tiroidea cada vez con más intensidad. En mayores de 40-50 años puede haber repercusión importante sobre su estado general, con posibilidad de arritmias, fibrilación auricular o insuficiencia cardíaca. Raras veces el nódulo puede sufrir calcificación, fibrosis o necrosis, lo que puede conducir a la resolución del hipertiroidismo.

Diagnóstico diferencial

Debe realizarse con los demás tipos de hipertiroidismos. Excepcionalmente (2-4%) el nódulo hiperfuncionante puede corresponder a un carcinoma folicular.

Tratamiento

Puede ser quirúrgico, previa preparación con antitiroideos (y T4) como en el Graves-Basedow o con I-131 previa preparación con antitiroideos. Los antitiroideos solos no curan el proceso.

La cirugía se indica en jóvenes, menores de 35 años, en los nódulos mayores de 5 cm, si hay compresión traqueal importante o por preferencia del paciente. Se basa en la escisión del nódulo, practicando una nodulectomía o una hemitiroidectomía. La posibilidad de hipotiroidismo posterior llega al 15%, dependiendo del tipo de escisión.

El I-131 se aplica en pacientes mayores de 35 años, con nódulos menores de 5 cm, si hay contraindicación quirúrgica o negativa del paciente a operarse. La dosis oscila entre 14

y 20 mCi. La posibilidad de un hipotiroidismo posterior aumenta con los años y puede llegar al 30% a los 8-10 años⁸.

El tratamiento con inyección intranodular de etanol necesita varias sesiones y suele cursar con dolor, hematoma, fiebre y disfonía, por lo que no suele utilizarse. Últimamente se ha propuesto el empleo de láser percutáneo para quienes rehúsan la cirugía.

Bocio multinodular tóxico

Se caracteriza por un bocio con múltiples nódulos y clínica de hiperfunción tiroidea.

Muchas veces se precede de un BMN normofuncionante que posteriormente evoluciona a la hiperfunción.

Existen diferentes tipos etiopatogénicos, con hipertiroidismo clínico o subclínico, con o sin exoftalmos, con o sin Ac-TSH-R.

Es más frecuente después de los 50 años y se presenta más en mujeres.

Cursa con más complicaciones locales y cardíacas que el ATT. El BMN-T es responsable del 28% de las fibrilaciones auriculares en mayores de 50 años.

Realmente existen al menos dos tipos etiopatogénicos. Un tipo A, constituido por varios adenomas autónomos hiperfuncionantes, como si fuera un ATT múltiple, con nódulos hipercaptantes, hiperfunción tiroidea, ausencia de exoftalmos y con Ac-TSH-R negativos; a veces pueden constatarse mutaciones del receptor de TSH semejantes a las del ATT. El otro tipo patogénico, tipo B, sería un Graves-Basedow con nódulos hipocaptantes y parénquima hiper captador (hiperfuncionante); puede presentar exoftalmos y Ac-TSH-R positivos.

En la práctica ambos tipos no siempre son distinguibles. La clínica de hipertiroidismo es más intensa que en el ATT, resaltando más las posibles complicaciones cardíacas. Basta el dato de una TSH suprimida para sospechar un BMN hiperfuncional, aunque aparentemente no exista clínica (hipertiroidismo subclínico), en pacientes que consultan por arritmias o con insuficiencia cardíaca. Aparte de las complicaciones mencionadas, aumenta el riesgo de osteoporosis y de mortalidad en general, y en particular por enfermedades cardiovasculares⁹. Por ello es importante incluir la TSH en la analítica habitual de Cardiología, así como observar periódicamente la evolución de los bocios multinodulares, aparentemente simples, pues con el tiempo pueden transformarse en hiperfuncionantes y habrá que tratarlos.

El tratamiento de elección es la tiroidectomía subtotal, respetando los recurrentes y paratiroides. Previamente se debe normalizar la función tiroidea con antitiroideos durante 4-6 semanas; si la operación se pospone, añadir L-T4. El hipotiroidismo posterior se tratará con L-T4 50 a 125 µg/día. La aplicación de I-131, a dosis de 15-20 mCi, debe reservarse para personas mayores con riesgo quirúrgico elevado, contraindicación quirúrgica o que se nieguen a la cirugía. Una ventaja de la cirugía sobre el I-131 es que sirve para diagnosticar los cánceres de tiroides ocultos, que representan el 8-10%, cuyo diagnóstico se retrasaría peligrosamente si se aplicara el I-131¹⁰.

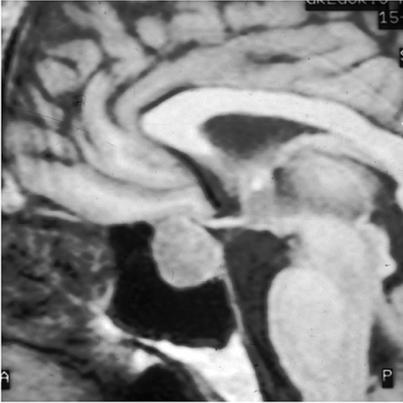


Fig. 4. Resonancia magnética: adenoma productor de tirotropina.

Adenoma hipofisario productor de tirotropina

Dentro de los adenomas hipofisarios, el TSH-oma es poco frecuente (menos del 5% de los adenomas hipofisarios funcionantes). Está constituido por células tirotróficas productoras de TSH de forma autónoma, que no responden al servomecanismo fisiológico, por lo que se ocasiona un exceso de secreción de T3 y T4 que cursará con clínica hipertiroidéica discreta. Los niveles de TSH pueden ser normales o elevados, pero en todo caso inapropiados para los niveles altos de T3 y T4, y con aumento de la subunidad alfa de la TSH. Suele haber cefaleas. La resonancia magnética (RM) revelará el adenoma adenohipofisario, de 1-3 cm (fig. 4). Suele dar imagen positiva con el octreoscan. La hipersecreción de TSH no se suprime con T3, pero sí con corticoides y con análogos de somatostatina (octreótido o lanreótido). En muy raras ocasiones la hipersecreción de TSH se debe a adenomas hipofisarios ectópicos supraselares o nasofaríngeos.

El tratamiento electivo es la cirugía transesfenoidal, previa preparación con análogos de somatostatina. Posteriormente habrá que comprobar el estado de la función hipofisaria.

Resistencia hipofisaria a las hormonas tiroideas

La resistencia a las hormonas tiroideas se origina por mutaciones del receptor de T3.

Cuando afecta a todos los tejidos del organismo (síndrome de Refetoff) cursa con hipotiroidismo, de presentación familiar, que suele atenuarse con la edad. La TSH, T3 y T4 están elevadas y no se suprimen con corticoides. La RM hipofisaria es normal.

Cuando la mutación sólo afecta al tejido hipofisario, el umbral de respuesta de la TSH se eleva, por lo que su secreción estará aumentada, lo que ocasiona una elevación de T3 y T4 con el consiguiente hipertiroidismo.

Hashitoxicosis

El proceso autoinmune tiroideo puede manifestarse con o sin bocio y con normo, hiper o hipofunción, en relación

con el tipo de autoanticuerpos estimulantes o inhibidores del crecimiento o de la función tiroidea. Según se combinen unos u otros la manifestación anatomoclínica puede ser un tiroides normal o aumentado de tamaño (bocio) y los bocios podrán cursar con normofunción (bocio autoinmune), hiperfunción (hashitoxicosis) o hipofunción (Hashimoto típico); además la atrofia tiroidea puede cursar con normofunción en una primera fase pero evolucionar a la hipofunción (hipotiroidismo "idiopático" del adulto); raras veces puede cursar con hiperfunción de escasa duración, observándose alguna vez paradojas como pasar de una hipofunción a un hipertiroidismo, para luego volver a la hipofunción.

En la fase hiperfuncional se debe realizar el tratamiento sintomático correspondiente, con anti-tiroideos a dosis adecuadas, generalmente bajas, hasta la normalización del proceso o hasta necesitar cambiar a L-T4.

Tiroiditis de De Quervain: fase hiperfuncional

En la primera fase de la tiroiditis de De Quervain, debido a la inflamación inicial suele existir una suelta de hormonas que explica la clínica de nerviosismo, palpitaciones, etc., que la acompaña, aparte de dolor, bocio y fiebre. Dura varios días o una a dos semanas, para luego pasar a una fase con normo o hipofunción.

Generalmente no requiere tratamiento, o sólo propranolol como tratamiento sintomático.

Metástasis funcionantes de un carcinoma folicular del tiroides

El carcinoma folicular raras veces cursa con hiperfunción tiroidea. Sin embargo, en ocasiones, la presencia de metástasis generalizadas se asocia a un cuadro hiperfuncional, que puede controlarse con I-131, siendo aconsejable normalizar la función previamente con anti-tiroideos. El pronóstico general va ligado a la evolución global del cáncer.

Inducido por yodo: Jod Basedow; amiodarona

Cuando se empezó a realizar la yodoprofilaxis se pudo observar en esas áreas el aumento de la incidencia de hipertiroidismo, al que se llamó "Jod Basedow". En realidad el exceso de yodo puede facilitar la aparición de bocio con normofunción, hipo o hipertiroidismo. El hipertiroidismo inducido por yodo puede cursar con bocio difuso, tipo Graves-Basedow, o con bocio multinodular. Se explica pensando en la preexistencia de patología tiroidea, de uno u otro tipo, que tras el exceso de yodo se convierte en hipertiroidismo. Sin embargo, no siempre se puede constatar una patología tiroidea previa.

Se ha descrito también por la ingestión de algas o incluso después de contrastes yodados.

En la práctica médica se observa con relativa frecuencia (15-25%) tanto hipo como hipertiroidismo, entre pacientes con arritmias cardíacas tratados con amiodarona, lo que supone una sobrecarga de yodo entre 75 y 225 mg/día¹. En el caso de la clínica hiperfuncional habrá bocio discreto, T3 y T4 elevadas y TSH suprimida; la ecografía nos dará detalles del bocio y la gammagrafía mostrará ausencia de imagen al estar bloqueada la captación por el exceso de yodo. A veces se puede distinguir un subtipo hiperfuncional de instauración lenta (tipo 1) de otro con más tendencia destructiva (tipo 2), de aparición rápida.

Según la intensidad del cuadro clínico, se tratará o no con antitiroideos a dosis suficiente para normalizar la situación. Si se suspende la amiodarona se controlará en menos tiempo; generalmente se tarda varios meses en conseguirlo. El subtipo 2 con destrucción tiroidea puede mejorar con corticoides.

Hiperemesis en el embarazo. Mola y coriocarcinoma

La hiperemesis es frecuente en el primer trimestre del embarazo. Cuando su intensidad llame la atención, convendrá hacer estudio tiroideo por si hubiera hiperfunción, cosa que ocurre en algunos casos, y se relaciona con la estimulación producida por exceso de hCG, que posee cierta acción tirotrófica.

La misma patogenia ocurre en algunos casos de exceso patológico de hCG, en casos de mola hidatidiforme y de coriocarcinoma, que deberán tratarse quirúrgicamente, previa normalización de la función tiroidea con antitiroideos.

Tiroiditis postparto

En el postparto el cambio inmunológico predispone a la manifestación de procesos autoinmunes latentes durante el curso del embarazo. Así, pueden surgir diversas manifestaciones tiroideas del tipo de una tiroiditis con más o menos clínica, o bien el cuadro de la enfermedad de Graves-Basedow con manifestaciones clínicas variables, que deberá enfocarse y tratarse como si apareciera en otro momento.

Tirotoxicosis facticia: automedicación; iatrogénica

Puede producirse por la administración engañosa de T4 con fines fraudulentos, preparados adelgazantes, o por equivocación de dosis. Su diagnóstico puede ser difícil en ocasiones, y debe tratarse con la suspensión del preparado. Se han descrito casos transitorios por la ingesta de hamburguesas preparadas con glándulas tiroideas bovinas.

Es diferente la sobredosificación ocasional por exceso de dosis por no acudir a las revisiones periódicas, falta de control médico, o porque sea buscada intencionadamente para frenar la TSH en casos de nódulos tiroideos benignos o en el curso de la evolución del cáncer de tiroides.

Hipertiroidismo neonatal por mutaciones del receptor de TSH (hipertiroidismo por hiperplasia tiroidea no autoinmune)

Las mutaciones de líneas germinales del receptor de TSH que afectan a todo el tiroides y no a una parte del mismo, como ocurre en el ATT (mutaciones somáticas), cursan con tirotoxicosis neonatal, aunque también se puede expresar en la infancia o en adultos. Se conocen diversas mutaciones; unas en casos esporádicos y otras con herencia autosómica dominante^{12,13}.

El cuadro de hipertiroidismo es muy manifiesto. La patogenia no es autoinmune, los anticuerpos son negativos; el bocio es difuso y no hay exoftalmos.

El tratamiento consistirá en la tiroidectomía total, con preparación adecuada y posterior tratamiento sustitutivo. El I-131 también podría destruir totalmente el tiroides, pero en niños es preferible la cirugía.

Síndrome de McCune-Albright: mutación gen Gsα

La mutación del gen Gsα, característica del síndrome de McCune-Albright, puede expresarse en diversos tejidos y dar lugar a síndromes diferentes, como pubertad precoz (hiperfunción ovárica o testicular), hipercortisolismo, acromegalia, hipertiroidismo u otras endocrinopatías.

Su diagnóstico se basará en la tríada: displasia poliostótica, manchas cutáneas y endocrinopatía¹⁴.

El tratamiento del hipertiroidismo tiene las opciones ya mencionadas en otros tipos patológicos.

Estruma ovárico con hipertiroidismo

Esta entidad es muy rara. Surge en el seno de tejido tiroideo ectópico localizado en el ovario, y que luego se hace hiperfuncional. La gammagrafía tiroidea apenas revelará captación, pero la imagen será positiva a nivel pélvico. Cuando ello ocurre, suelen ser teratomas o disgerminomas ováricos, que deberán ser extirpados, previa preparación con antitiroideos.

Algún caso similar se ha descrito con teratoma testicular.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. ●● Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2003;362:459-68.
2. ●● Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. En: *Williams Textbook of Endocrinology*. Cap. 11. Philadelphia: Ed. Saunders; 2002. p. 374-421.
3. ● Serrano Pardo MD, Fernández Soto ML, González Jiménez A, Escobar Jiménez F. Enfermedad de Graves-Basedow. En: Jara Al-

HIPERTIROIDISMO. CONCEPTO. CLASIFICACIÓN. DESCRIPCIÓN DE LOS PRINCIPALES TIPOS. PATOGENIA, CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO. CRISIS TIROTÓXICA. HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO. TRATAMIENTO. CRITERIOS DE REMISIÓN

- barrán A, editor. *Endocrinología*. Cap. 17. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2001. p. 131-8.
4. Díez JJ. Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management. *Gerontology*. 2003;49:316-23.
 5. Erbil Y, Ozluk Y, Girifil M, Salmasioglu A, Issever H, Barbaros U, et al. Effect of lugol solution on thyroid gland blood flow and microvessel density in the patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2182-9.
 6. Menconi F, Marinò M, Pinchera A, Rocchi R, Mazzi B, Nardi M, et al. Effects of total thyroid ablation versus near-total thyroidectomy alone on mild to moderate Graves' orbitopathy treated with intravenous glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1653-8.
 7. ● Sánchez García-Cervigón P. Adenoma tiroideo tóxico. Bocio multinodular hiperfuncional. Otros tipos de hipertiroidismos. En: Jara Albarrán A, editor. *Endocrinología*. Cap. 18. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2001. p. 139-44.
 8. ● Barcina García E, Martínez Valenzuela B, Bittini Copano A, Lazareno N, Jara Albarrán A. Estudio clínico y evolución de 168 casos de adenoma tiroideo tóxico. *Endocrinol Nutr*. 1990;37:263-8.
 9. ●● Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol*. 2005;152:1-9.
 10. Cerci C, Cerci SS, Eroglu E, Dede M, Kapucuoglu N, Yildiz M, et al. Thyroid cancer in toxic and non-toxic multinodular goiter. *J Postgrad Med*. 2007;53:157-60.
 11. Lahera Vargas M, de Luis Román D, Hervilla Ezquerro S, Maldonado Castro G, Zurita Sepúlveda P. Amiodarona y tiroideos. *Rev Clin Esp*. 1999;199:227-32.
 12. ●● Paschke R, Ludgate M. The thyrotropin receptor in thyroid diseases. *N Engl J Med*. 1997;337:1675-81.
 13. Nwosu BU, Gourgiotis L, Gershengorn MC, Neumann S. A novel activating mutation in transmembrane helix 6 of the thyrotropin receptor as cause of hereditary nonautoimmune hypothyroidism. *Thyroid*. 2006; 16:505-12.
 14. Chanson P, Salenave S, Orcel P. McCune-Albright syndrome in adulthood. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007; Suppl 4:453-62.

Páginas web

www.british-thyroid-association.org/
www.eurothyroid.com/
www.thyroid.org/



Hipotiroidismo

J.L. Herrera Pombo

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Fundación Jiménez Díaz.
Universidad Autónoma. Madrid. España.

Concepto

El hipotiroidismo es un trastorno que resulta de la insuficiente actividad hormonal tiroidea que es necesaria para mantener las funciones metabólicas normales del organismo. En esencia este trastorno puede ser producido por una afectación de la propia glándula tiroidea, que constituirá un hipotiroidismo primario, o por alteraciones en la producción o secreción de la tirotrópina (TSH) hipofisaria por causas a este nivel o en el hipotálamo, y que corresponderían al hipotiroidismo secundario o terciario, respectivamente. Hay otras condiciones más raras que pueden conducir a hipotiroidismo, como el síndrome de resistencia periférica a hormonas tiroideas, pero la mayoría de los pacientes con insuficiencia tiroidea tienen hipotiroidismo primario^{1,2}.

En el estadio inicial del hipotiroidismo primario se produce una ligera disminución de la secreción de tiroxina (T₄) que induce un aumento de la TSH. Esta situación conlleva una mínima disminución de la tiroxina libre (T₄L), aun dentro de los límites de referencia, pero con aumento progresivo de la TSH, situación que se conoce como hipotiroidismo subclínico.

Conviene comentar que el aumento de TSH produce preferentemente un aumento de la secreción tiroidea de triyodotironina (T₃) y aumento también de la deiodinación de la T₄ a T₃. En definitiva, ocurre una relativa hiperproducción de T₃ respecto a T₄, que disminuye el efecto del déficit de hormonas tiroideas en los tejidos periféricos, lo que explicaría por qué en ocasiones encontramos T₃ libre (T₃L) en los límites altos. En estadios posteriores se produce disminución de la T₄ y también de la T₃ con persistente aumento de la TSH. En general estos fenómenos ocurren de forma paulatina desde el estadio inicial de hipotiroidismo subclínico hasta el hipotiroidismo grave, que podría culminar en el coma mixedematoso, situación más grave y poco frecuente del trastorno.

El hipotiroidismo primario es más frecuente en regiones con déficit de yodo, pero también se da en áreas ricas en yodo; es mucho más frecuente en la mujer y aumenta con la edad, la mayoría de los diagnósticos se producen en la sexta década, siendo la causa más frecuente la tiroiditis crónica autoinmune. En el estudio NHANES III, el 4,6% de los su-

PUNTOS CLAVE

Concepto. El hipotiroidismo es consecuencia de un déficit de la hormona tiroidea por alteración del tiroides (hipotiroidismo primario), o por causas hipofisarias (hipotiroidismo secundario), o hipotalámicas (hipotiroidismo terciario) • Existen casos raros de resistencia periférica a la acción de las hormonas tiroideas.

Etiología. Diversas causas pueden originar hipotiroidismo, por ejemplo congénitas, déficit o aumento de yodo, procesos inflamatorios tiroideos, postcirugía o radiación, fármacos • La causa más frecuente es la tiroiditis crónica autoinmune • El hipotiroidismo central, de causa hipofisaria, hipotalámica o de ambas, puede producirse por procesos genéticos, congénitos, tumores, procesos inflamatorios, infiltrativos, vasculares, infecciosos, traumáticos y fármacos.

Diagnóstico. El diagnóstico clínico del hipotiroidismo puede ser muy sencillo, pero no olvidemos la falta de especificidad de los síntomas y signos, con gran influencia de la edad • El análisis de la tirotrópina y tiroxina libre séricas son esenciales • La tirotrópina es de gran valor diagnóstico, su ligero aumento con tiroxina libre normal constituye el hipotiroidismo subclínico, muy frecuente • En el hipotiroidismo central la tirotrópina puede ser normal o baja, pero la tiroxina libre está baja • Los anticuerpos antitiroideos (antiperoxidasa, antitiroglobulina) confirman la causa autoinmune • Enfermedades graves no-tiroideas pueden alterar la tirotrópina y tiroxina libre.

Tratamiento. Se utiliza levotiroxina sódica; no tiene ventajas añadir liotironina. La dosis inicial de tiroxina puede ser mayor en los jóvenes (50-100 µg/día), pero en personas de edad se comienza por 25-50 µg/día, ajustando la dosis con determinación de tirotrópina y tiroxina libre cada 6 semanas • Se puede considerar el peso en la dosificación (adultos 1-2 µg/kg de peso/día) • Se discute cuándo debe tratarse el hipotiroidismo subclínico y el consejo es individualizar la decisión, comenzar a tratar cuando la tirotrópina sea superior a 10 µU/ml o con cifras menores en niños, embarazadas o en tiroiditis crónica autoinmune con bocio o títulos elevados de anticuerpos.

jetos incluidos tenían elevación de TSH y el porcentaje aumentaba al 15,4% en mayores de 65 años³.

Desde el punto de vista fisiopatológico, en el hipotiroidismo existe un fallo en los efectos de la T4 sobre la calorificación y consumo de oxígeno en muchos tejidos, además de otros efectos órgano-específicos. El déficit de T3 a nivel genómico induce cambios bioquímicos hormonales y del transporte iónico en los tejidos diana, en los cuales existen tres específicas de yodinasas que convierten la T4 en T3. Se cree que muchas de las típicas acciones de las hormonas tiroideas están mediadas genómicamente por la unión de la T3 a los receptores nucleares de esta hormona. Algunos hechos clínicos del hipotiroidismo se relacionan con las alteraciones a nivel molecular, por ejemplo la talla baja de los niños prepúberales por falta de estímulo del gen de la hormona del crecimiento (GH), o la hipercolesterolemia por defecto en la expresión del gen del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) hepáticas, pero es verdad que otros hechos clínicos del hipotiroidismo no han podido ser relacionados con alteraciones genómicas².

Etiología

Se han hecho varias clasificaciones del hipotiroidismo, por ejemplo atendiendo a la presencia o ausencia de bocio, si es congénito o adquirido, pero en todo caso es obvio que las diversas causas de hipotiroidismo están muy relacionadas con factores ambientales como el yodo de la dieta, bociógenos, genética de la población, etc.

Teniendo en cuenta que el eje hipotálamo-hipófisis-tiroidea es el responsable de mantener una función hormonal tiroidea adecuada, parece lógico establecer una clasificación etiológica según la alteración se produzca en la propia glándula tiroidea (hipotiroidismo primario), a nivel hipofisario (hipotiroidismo secundario), hipotalámico (hipotiroidismo terciario), o también en los tejidos diana periféricos. Siguiendo estos criterios en la tabla 1 se expone una clasificación etiológica del hipotiroidismo^{1,4}.

Hipotiroidismo primario

Déficit de yodo. Disgenesia tiroidea

El déficit endémico de yodo es la causa más frecuente de hipotiroidismo congénito, agenesia o disgenesia tiroidea y deficiente síntesis hormonal. La disgenesia tiroidea se asocia con mutaciones en los genes PAX8 y factores de transcripción tiroidea. Se han descrito mutaciones génicas que afectan a los factores de transcripción que necesita la diferenciación de la TSH hipofisaria⁴.

Tiroiditis autoinmune

Anticuerpos bloqueadores antirreceptor de TSH atraviesan la placenta de una madre con tiroiditis crónica autoinmune y pueden inducir agenesia tiroidea en el embrión, aunque lo más frecuente es que sólo cause un hipotiroidismo transitorio.

La tiroiditis crónica autoinmune (TCA) es la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido; existe una variante

TABLA 1

Etiología del hipotiroidismo

Hipotiroidismo primario

Déficit de yodo
Disgenesia tiroidea y tiroides ectópico
Enfermedades autoinmunes
Tiroiditis crónica autoinmune
Tiroiditis postparto
Tiroiditis silente
Tiroiditis subaguda
Ablación de la glándula tiroidea
Cirugía
Tratamiento con I-131
Radioterapia externa
Procesos infiltrativos (amiloidosis, linfomas, etc.)
Defectos en la biosíntesis de hormonas tiroideas
Defectos congénitos de la síntesis de hormonas tiroideas
Fármacos (antitiroides, litio, interferón- α , amiodarona)
Bociógenos naturales y sintéticos
Exceso de yodo

Hipotiroidismo central (hipotálamo-hipofisario)

Congénito (hipoplasia hipofisaria, displasia basal septo-óptica, encefalocele)
Defectos funcionales en la biosíntesis y liberación de TSH
Mutación en genes que modifican los receptores de TRH, β -TSH, Pit-1
Fármacos: dopamina, glucocorticoides, supresión de levotiroxina
Tumores (adenomas hipofisarios, craneofaringioma, meningioma, disgerminoma, glioma, metástasis)
Cirugía, radioterapia, traumatismos craneales
Vascular (necrosis isquémica hipofisaria, hemorragias, aneurisma de la carótida interna)
Infecciones (abscesos, tuberculosis, sífilis, toxoplasmosis)
Infiltrativos (sarcoidosis, histiocitosis, hemocromatosis)
Hipofisitis linfocítica crónica

Síndrome de resistencia periférica a la acción de las hormonas tiroideas

TRH: hormona liberadora de tirotrópina; TSH: tirotrópina.

con bocio conocida como tiroiditis de Hashimoto, que se caracteriza por infiltración linfocítica masiva del tiroides y algún grado de fibrosis; el bocio suele ser difuso, aunque no es infrecuente la presencia de un bocio multinodular. Existe una variante atrófica con predominio de la fibrosis, aunque también existe infiltración linfocítica; es más frecuente que la variante con bocio. La TCA puede presentarse con normofunción tiroidea e incluso muchas veces existe una fase transitoria de hipertiroidismo, que se ha denominado "hashitoxicosis".

Factores genéticos y ambientales tienen importancia en el desarrollo de la enfermedad, que tiene una alta incidencia familiar y es mucho más frecuente en las mujeres. Parece existir una base poligénica, estando ligado el trastorno a varios loci genéticos en las familias afectas. La TCA es más frecuente en áreas geográficas de mayor ingesta de yodo, que se cree puede aumentar la antigenicidad de la tiroglobulina.

La determinación de autoanticuerpos tiroideos circulantes confirma el diagnóstico de TCA; los antimicrosomales o antiperoxidasa tiroidea (TPO) están presentes hasta en el 95% de los casos, mientras que los anticuerpos antitiroglobulina sólo en un 60%; la presencia de anticuerpos TPO se asocia con mucha mayor frecuencia con un aumento significativo de la TSH sérica.

La TCA puede estar presente en el seno de los síndromes de deficiencia poliglandular autoinmune, con hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal y candidiasis mucocutánea en el tipo 1, y en el tipo 2 que incluye insuficiencia suprarrenal, diabetes tipo 1 e insuficiencia ovárica primaria, pero además la TCA puede asociarse con otros trastornos autoinmunes no endocrinos, como por ejemplo vitíligo, gastritis atrófica y anemia perniciosa.

La tiroiditis silente o no-dolorosa y la tiroiditis postparto son variantes de la TCA y se caracterizan por un episodio autoinmune intenso pero transitorio, que coincide con la presentación clínica a veces de un episodio reversible de hipertiroidismo seguido por hipotiroidismo; suelen cursar con títulos elevados de anticuerpos TPO. Las mujeres con tiroiditis postparto pueden tener episodios recurrentes en futuros embarazos y en un 25% de casos puede darse hipotiroidismo permanente.

Tiroiditis subaguda

El hipotiroidismo puede existir también en la fase tardía de una tiroiditis subaguda, generalmente transitoria (ver "Tiroiditis" en esta monografía), y puede ser consecuencia de una tiroidectomía, tratamiento con I-131, radioterapia externa o por procesos infiltrativos.

Ablación tiroidea

La tiroidectomía total produce hipotiroidismo franco en un mes, la tiroidectomía subtotal en un 40%, en la cirugía por nódulo tóxico la incidencia de hipotiroidismo no sobrepasa el 15%, en todo caso es importante señalar que a veces se produce hipotiroidismo inmediatamente después de la cirugía y muchos de ellos no son permanentes, regresando a normofunción tiroidea en unos 6 meses.

El hipotiroidismo por I-131, utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Graves, tiene una incidencia alta que puede llegar hasta el 70% (según dosis administrada); en el tratamiento del nódulo tóxico es menor del 10%. La radioterapia externa de cabeza y cuello por distintos tumores malignos tiene riesgo de desarrollar hipotiroidismo (25-50%).

El hipotiroidismo puede ser también inducido por procesos infiltrativos de la glándula como amiloidosis, linfomas, cistinosis o por hierro en casos de hemocromatosis.

Defectos en la biosíntesis de hormonas tiroideas

Algunos hipotiroidismos están en relación con defectos en la biosíntesis de hormonas tiroideas, existen defectos congénitos que incluyen alteración del transporte de yodo, defecto de peroxidasa que impiden la organificación del yodo y su incorporación a la tiroglobulina, alteración del acoplamiento de las tirosinas yodadas a T3 o T4, ausencia o déficit de la deiodinasa de las yodotironinas y el yodo no se puede conservar en la glándula, y por último sobreproducción de proteínas yodadas anómalas que son inactivas⁵.

El hipotiroidismo puede estar inducido por fármacos, por ejemplo los anti-tiroideos, el litio interfiere con la liberación de la T4 con aumento transitorio de la TSH y con posibilidad de producir hipotiroidismo permanente si existe una TCA previa, el interferón- α puede activar la autoinmunidad tiroidea produciendo hipo o hipertiroidismo que sue-

le remitir al suprimir el fármaco, la amiodarona antiarrítmica que contiene gran cantidad de yodo puede inducir hipo o hipertiroidismo (véase la Actualización "Hipertiroidismo. Concepto. Clasificación. Descripción de los principales tipos: patogenia, clínica y diagnóstico. Crisis tirotóxica. Hipertiroidismo subclínico. Tratamiento. Criterios de remisión" en esta Unidad Temática).

Debe tenerse en cuenta también el papel de distintos bociógenos naturales como los flavinoides, el resorcinol, los grelos y otros bociógenos sintéticos.

El exceso de yodo inhibe su organificación (efecto Wolf-Chaikoff). Normalmente la glándula escapa de este defecto inhibiendo el transporte de yodo, pero si existe tiropatía subyacente falla el fenómeno de escape y se produce hipotiroidismo. El exceso de yodo puede estar contenido en la dieta o en medicaciones como el yoduro potásico, vitaminas, antisépticos tópicos, gargarismos con yodo-povidona, contrastes radiográficos y la referida amiodarona, que induce mayor tasa de hipotiroidismo en las áreas con más ingesta yodada⁴.

Hipotiroidismo central

Existe un hipotiroidismo secundario por déficit de TSH hipofisaria y un hipotiroidismo terciario o hipotalámico por déficit de la hormona liberadora de TSH (TRH)^{1,2,4}. Algunos autores prefieren utilizar el término de hipotiroidismo central para englobar a los hipotiroidismos hipotalámico-hipofisarios porque a veces las alteraciones se dan en ambas localizaciones, por otra parte la prueba de estímulo de TSH con TRH no es nada definitiva para aclarar el lugar de la lesión (véase la Actualización "Patología tiroidea. Clasificación. Evaluación de la función tiroidea. Anticuerpos anti-tiroideos. Tiroglobulina. Imagen en tiroides: ultrasonografía, gammagrafía, TAC y PET. Punción-aspiración de tiroides" en esta Unidad Temática).

El hipotiroidismo central puede ser congénito en relación con hipoplasia hipofisaria, displasia basal septo-óptica, encefalocele o quiste de la bolsa de Rathke.

Pueden darse también, aunque es raro, defectos funcionales en la biosíntesis y liberación de la TSH en relación con mutaciones en genes que modifican los receptores de TRH, beta-TSH o del Pit-1, que es un factor de transcripción hipofisario específico de las células somatotropas, lactotropas y tirotropas.

Fármacos como la dopamina y los glucocorticoides pueden inhibir directamente la TSH hipofisaria; también cuando se suprime un tratamiento con T4 puede encontrarse una inhibición funcional transitoria de la TSH.

Tumores como el adenoma hipofisario, craneofaringiomas, meningiomas, disgerminomas, gliomas o metástasis en el área hipotalámica pueden causar hipotiroidismo, que también se puede dar postcirugía o radioterapia de tumores hipofisarios o cerebrales. En traumatismos craneoencefálicos a veces se encuentra también déficit de TSH.

Causas vasculares como es la necrosis isquémica hipofisaria postparto, hemorragias, aneurisma de la carótida interna y procesos infecciosos, abscesos, tuberculosis, sífilis, toxo-

plasmosis o infiltrativos como las sarcoidosis, histiocitosis y hemocromatosis pueden originar hipotiroidismo central.

La hipofisitis linfocítica crónica es una enfermedad autoinmune que puede asociarse en el seno de un síndrome poliglandular autoinmune y ocurrir en mujeres durante el embarazo o postparto, originando hipopituitarismo y una imagen que se parece a un adenoma hipofisario.

Síndrome de resistencia periférica a la acción de las hormonas tiroideas

Se caracteriza por niveles elevados de T3 y T4 y TSH no suprimida. Se ha hablado de resistencia generalizada a las hormonas tiroideas o de resistencia hipofisaria selectiva o de resistencia periférica, esta clasificación se basaba exclusivamente en aspectos clínicos. Se trata de un trastorno genético con herencia autosómica dominante, que afecta por igual a ambos sexos y en estos casos se encuentran mutaciones en el receptor beta de las hormonas tiroideas; se han descrito más de 100 mutaciones diferentes. En la mayoría de los casos el exceso de producción hormonal parece compensar adecuadamente la resistencia, por lo cual la situación es de normotiroidismo y no precisa ningún tratamiento⁶.

En los casos en que es evidente la existencia de hipotiroidismo deben tratarse con dosis altas de T4, que a veces alcanzan dosis 10 veces mayores de las habituales.

En ocasiones es preciso acudir a una tiroidectomía y tratamiento sustitutivo posterior con T4 para evitar el crecimiento del bocio.

Manifestaciones clínicas

Tradicionalmente el hipotiroidismo se asocia con síntomas clínicos como la intolerancia al frío, aumento de peso, estreñimiento, sequedad de la piel, disfonía, bradicardia, bradilalia, bradipsiquia, bradiquinesia, pero este conjunto de síntomas no se encuentra habitualmente en el hipotiroidismo que comienza, de ahí el escaso valor predictivo de las distintas pruebas clínicas propuestas para el diagnóstico. Señalemos además que los síntomas variarán mucho dependiendo de la causa, duración y gravedad del hipotiroidismo^{7,8}.

Recordemos que el déficit de T4 condiciona una acumulación del ácido hialurónico y de otros glucosaminoglicanos en el tejido intersticial, esto es lo que origina esa especie de edema mucinoso que se ha llamado mixedema, que puede darse en la piel y en distintos órganos. En la figura 1 se muestra la típica facies mixedematosa de un paciente con hipotiroidismo recién diagnosticado.

El déficit tiroideo ocasiona diversos defectos metabólicos, con disminución del metabolismo basal, aumento de la grasa corporal y también retención de agua y sal. La reducción de la termogénesis conduce a la intolerancia al frío, muy típica del hipotiroidismo establecido.

Los cambios metabólicos afectan a las proteínas cuya síntesis y degradación están disminuidas, a las grasas, que conlleva un aumento del colesterol plasmático, específicamente del LDL con una menor expresión del gen receptor de LDL



Fig. 1. Facies mixedematosa.

(T3 dependiente) en el hígado, implicado en el aclaramiento de LDL.

En el hipotiroidismo pueden aparecer cambios en la piel muy significativos: sequedad, engrosamiento, aumento de las arrugas. También puede verse una palidez amarillenta en relación con el depósito de carotenos; el aspecto de la cara es llamativo por la presencia del mixedema, que también se aprecia en las extremidades.

El pelo se hace quebradizo, seco y con pérdidas del mismo que pueden llegar a ser significativas; las uñas se tornan muy delgadas.

Realmente todos estos síntomas se ven con mucha menos frecuencia en la actualidad, teniendo en cuenta el giro importante que ha supuesto en el diagnóstico precoz la determinación de TSH.

En relación con el sistema nervioso hay que recordar que en el cerebro existen receptores para la T4 y que esta hormona es necesaria para el desarrollo del cerebro, por eso en el hipotiroidismo congénito puede haber retraso mental y anomalías neurológicas.

En el hipotiroidismo establecido es típica la presencia de bradipsiquia, bradiquinesia, dificultad para la concentración y la memoria, bradilalia, tendencia al sueño. Un porcentaje elevado de pacientes puede desarrollar depresión. Se han descrito algunos síndromes neurológicos reversibles asociados a hipotiroidismo, por ejemplo ataxia cerebelosa. Es muy frecuente el síndrome del túnel carpiano, que conduce a parestesias en las manos por atrapamiento del nervio mediano.

El sistema musculoesquelético puede afectarse con frecuencia en el hipotiroideo con síntomas como mialgia, pérdida de fuerza, rigidez, calambres, fatigabilidad, en relación con una significativa disminución de la fosfocreatina en el músculo. La creatinina (CK) derivada del músculo esquelético suele estar elevada en relación con la gravedad del hipotiroidismo. La disminución de la contractibilidad muscular origina una lentitud de los reflejos de los tendones profundos, que condujo en épocas anteriores a la realización del re-

flexograma aquileo, con un tiempo medio de relajación muy prolongado en los hipotiroidesos.

En el hipotiroidismo pueden ocurrir alteraciones en el sistema cardiovascular con aumento de la resistencia vascular periférica y disminución del gasto cardíaco; existe disminución del volumen sanguíneo y un aumento de la permeabilidad capilar responsable de posible derrame pericárdico, pleural o peritoneal. Los pacientes pueden desarrollar disnea, disminución de la tolerancia al ejercicio, bradicardia, hipertensión diastólica y cardiomegalia en posible relación con pericarditis o miocardiopatía reversible.

En algunos casos se desarrolla un síndrome de apnea del sueño en parte por el aumento del tamaño de la lengua y de los músculos faríngeos, aunque en la mayoría de los hipotiroidesos no obesos la función respiratoria es normal.

Existe una disminución del flujo plasmático renal y de la filtración glomerular, ligero aumento de la creatinina sérica y pueden encontrarse hiponatremia dilucional y disminución del aclaramiento de agua libre.

En lo que se refiere al sistema reproductivo, hay que comentar que en el hipotiroidismo juvenil puede haber una pubertad retrasada; en el adulto el estudio hormonal del eje hipofisotesticular es normal, aunque algunos aquejan pérdida de libido y disfunción eréctil.

En la mujer pueden encontrarse ciclos anovuladores irregulares con menorragia y en algunos casos se puede ver al comienzo amenorrea-galactorrea en relación con hiperprolactinemia, consecuencia de la falta de T4.

En el tracto digestivo puede darse una disminución de la actividad motora del esófago, estómago, intestino delgado y colon, por eso es frecuente el estreñimiento. En casos de hipotiroidismo autoinmune puede haber síndrome de malabsorción en relación con anemia perniciosa o celíaca. También puede encontrarse un ligero aumento de las enzimas hepáticas, que se normalizan una vez controlado el hipotiroidismo.

En lo que se refiere al sistema hematopoyético, se puede encontrar anemia normocítica, normocrómica, aunque en algunos casos exista déficit de hierro por reglas abundantes o por reducción de su absorción, que serían responsables de la anemia microcítica hipocroma que presentan estas mujeres. A veces existe déficit de vitamina B₁₂ o ácido fólico, lo que ocasiona una anemia macrocítica hiperocrómica por el hipotiroidismo o porque se asocia tiroiditis crónica autoinmune con anemia perniciosa. No se encuentran alteraciones significativas en la serie blanca ni en las plaquetas.

En el hipotiroidismo se han señalado también algunos defectos en la hemostasia, tiempo de hemorragia prolongado, disminución de la adhesividad plaquetaria y disminución plasmática del factor VIII y del factor von Willebrand.

En ocasiones se encuentran algunas alteraciones a nivel del sistema endocrino, así por ejemplo reducción de la secreción de GH por aumento de la somatostatina hipotalámica, lo que puede ocasionar en los niños con hipotiroidismo un retraso del crecimiento importante.

En mujeres jóvenes puede darse amenorrea-galactorrea por moderada hiperprolactinemia, por acción de la TRH que está aumentada en el hipotiroidismo y que induce la secreción de prolactina.

La hipersecreción de TSH que se produce en el hipotiroidismo primario puede ocasionar crecimiento de la glándula hipofisaria, y de hecho se ha descrito algún caso de adenomas hipofisarios reactivos (tirotropinomas).

El déficit tiroideo puede disminuir la resorción y formación ósea, que puede inducir ligera disminución del calcio sérico y un aumento de la hormona paratiroidea (PTH) y del 1,25-OH vitamina D.

En el hipotiroidismo puede haber una disminución del aclaramiento metabólico y de la producción de cortisol, pero su determinación en sangre y orina es normal. En algunos casos de hipotiroidismo por TCA se puede asociar insuficiencia suprarrenal por adrenalitis autoinmune. No se encuentran cambios significativos en el sistema renina-angiotensina-aldosterona en el hipotiroidismo.

La noradrenalina sérica puede estar aumentada en los hipotiroidesos en relación con un aumento de su producción, siendo la adrenalina normal; este aumento es para compensar la poca respuesta de los tejidos diana (el corazón) a las catecolaminas.

En la tabla 2 se resume la clínica del hipotiroidismo.

TABLA 2
Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo

Pérdida de fuerzas
Piel seca y áspera
Palidez de la piel
Bradialia
Bradipsiquia
Bradicinesia
Sensación de frío
Disminución de la sudoración
Edema facial y de los párpados
Macroglosia
Pérdida de memoria
Estreñimiento
Aumento de peso
Parestesias en las manos
Caída del pelo
Edema periférico
Disnea
Ronquera o afonía
Apnea del sueño
Anorexia
Menorragia
Sordera

Diagnóstico del hipotiroidismo

El diagnóstico clínico del hipotiroidismo puede ser muy sencillo, pero en muchos casos esto no es así, teniendo en cuenta además la falta de especificidad de los síntomas y signos del trastorno⁹. La edad es uno de los factores que influye en la clínica, de tal forma que las personas mayores suelen tener menos síntomas que los jóvenes, en los que puede predominar más el aumento de peso, calambres musculares, parestias; también se ha referido que los fumadores tienen más intensas manifestaciones clínicas.

Es evidente en el momento actual que la determinación de TSH sérica es la mejor prueba para el diagnóstico del hipotiroidismo. En la figura 2 se exponen las diversas posibilidades en relación con el diagnóstico bioquímico de hipotiroidismo.

Si la TSH es normal el paciente debe ser eutiroideo, aunque cabría la rara posibilidad de que se tratara de un hipotiroidismo central, pero es habitual que existan otros datos clínicos que hagan sospechar alteración hipotalámico-hipofisaria. La asociación de TSH elevada con T4L baja es diagnóstico de hipotiroidismo primario, en ocasiones TSH elevada se puede combinar con una T4L normal, situación que corresponde a hipotiroidismo subclínico que comentaremos posteriormente. TSH normal o baja combinada con T4L

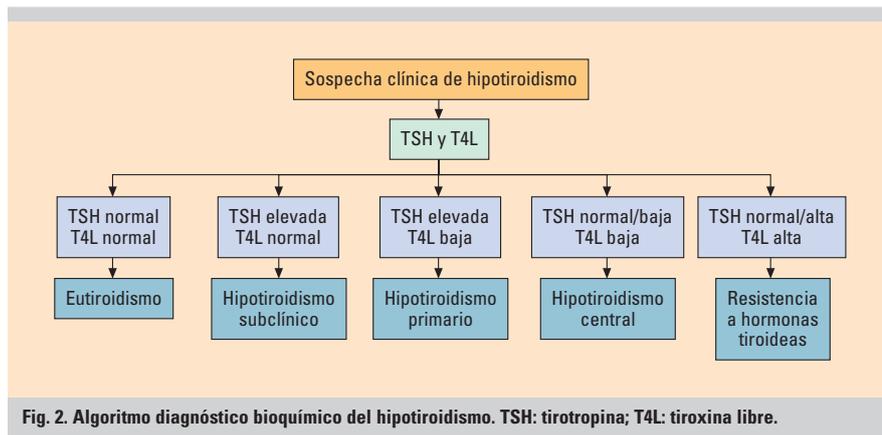


Fig. 2. Algoritmo diagnóstico bioquímico del hipotiroidismo. TSH: tirotrópica; T4L: tiroxina libre.

baja puede corresponder a hipotiroidismo central, aunque en disyuntiva podría ser una situación de hipotiroidismo después de un tratamiento reciente por hipertiroidismo e incluso tratarse de una enfermedad no tiroidea. TSH normal o alta con T4L elevada podría indicar una situación de resistencia a las hormonas tiroideas, sin olvidar que este mismo patrón bioquímico puede deberse a hipertiroidismo por un tumor hipofisario productor de TSH (TSH-oma).

Si el paciente está tomando T4 y existen dudas sobre su indicación, debería retirarse la medicación durante 6 semanas y realizar entonces TSH y T4L; si son normales se trata de un paciente normotiroideo. Se necesita suprimir la medicación 6 semanas ya que la vida media de la T4 es de una semana y se precisa una recuperación de la hipófisis tras un tiempo de supresión por la T4 administrada.

No olvidemos que la historia clínica y la exploración pueden aportar datos importantes al diagnóstico, por ejemplo en relación con posible hipopituitarismo, la presencia o no de bocio y características de este, o datos clínicos que sugieren una tiroiditis subaguda o postparto. Según los casos puede ser muy útil la determinación de los anticuerpos antitiroideos TPO que confirmaría la existencia de una TCA.

Conviene insistir que en la práctica clínica se dan casos de enfermedades graves no-tiroideas que pueden producir supresión de la TSH, hecho que también puede ocurrir en pacientes graves que están en tratamiento con glucocorticoides, dopamina, dobutamina, fenitoína, carbamazepina; por otra parte algunos enfermos pueden mostrar aumentos de la TSH en fase de recuperación de una enfermedad grave¹⁰.

Tratamiento del hipotiroidismo

El tratamiento de elección del hipotiroidismo es la levotiroxina sódica, que administrada a las dosis adecuadas es muy efectiva para conseguir una situación de eutiroidismo y con pocos riesgos de efectos colaterales. Sin embargo, a pesar de la aparente sencillez de este tratamiento, algunos pacientes están recibiendo insuficiente y otros excesiva dosis de T4. Insistamos en que la T4 se convierte a T3 en los tejidos periféricos y el organismo podrá disponer de las dos hormonas aunque sólo se esté administrando la T4, que tie-

ne una vida media de 7 días y en principio incluso se podría dar la dosis total una vez a la semana. La T3 (liotironina) tiene una absorción más rápida, su vida media es de 24 horas y sus efectos más transitorios. Los niveles sanguíneos de T3, T4 y TSH son bastante estables durante todo el día, aunque puede darse un ligero aumento de la T4L algunas horas después de haber tomado la T4, sin ninguna repercusión clínica.

La T4 se administra como levotiroxina sódica porque el sodio aumenta la absorción de la hormona, que es mayor si se toma en ayu-

nas, siendo la absorción gastrointestinal media de un 80%. Aproximadamente un 25% de la T4 exógena se convierte en T3 y aporta el 80% del pool de T3 circulante.

Existe alguna controversia sobre la dosis de comienzo de T4, algunos prefieren comenzar con dosis de 50-100 µg diarios, sobre todo en casos de hipotiroidismo medio, de poco tiempo de evolución, en personas jóvenes, sin ningún tipo de cardiopatía, mientras que en pacientes mayores con hipotiroidismo de larga evolución, y sobre todo si existe cardiopatía isquémica previa, se comienza con dosis más baja, por ejemplo 25-50 µg/día^{1,2,5,11}.

En definitiva, es preciso individualizar la dosificación de la levotiroxina e ir modificando la dosis según niveles de TSH y T4L cada 4-6 semanas, con aumentos de 25-50 µg diarios según cada caso y sucesivos ajustes posteriores cada 4-6 semanas hasta llegar a la dosis final, que consiga cifras normales de TSH y T4L, que pueden obtenerse en el transcurso de los primeros 6 meses de tratamiento.

Aunque se dice que la dosis sustitutiva media de T4 es de 125 µg diarios, la práctica clínica nos demuestra la gran variabilidad individual en la dosificación de levotiroxina, que puede oscilar entre 50 y 200 µg/día, aunque no debemos olvidar la importancia de la edad y el peso a la hora de establecer las dosis; nos pueden servir de orientación los datos de la tabla 3, tomada de Cooper et al¹.

Una vez que se ha conseguido normofunción tiroidea con la dosis sustitutiva de T4 adecuada, bastará una valoración anual de TSH y T4L. Conviene señalar que pueden darse algunas circunstancias que requieran un ajuste de la dosis sustitutiva de T4. Es preciso aumentar la dosis de T4 si se produce un incremento de peso significativo, durante el

TABLA 3

Dosificación de la levotiroxina

Edad	Dosis de levotiroxina (µg/kg de peso/día)
0-6 meses	10-15
7-11 meses	6-8
1-5 años	5-6
6-10 años	4-5
11-20 años	1-3
Adultos	1-2

embarazo (que eleva la masa corporal y también la globulina transportadora de tiroxina [T₄GB]), pudiéndose necesitar 50 µg/día o más sobre los requerimientos previos (véase la Actualización "Disfunción tiroidea durante el embarazo" en esta Unidad Temática).

También se debe aumentar la dosis de T₄ cuando está disminuida su absorción intestinal, en los síndromes de mala absorción; los suplementos de fibra en la dieta también disminuyen la disponibilidad de T₄. Fármacos como resinas que se unen a los ácidos biliares y otros como el sucralfato, antiácidos con hidróxido de aluminio o compuestos de hierro disminuyen la absorción de T₄; en todos estos casos la levotiroxina debería darse en ayunas, con el estómago vacío, y dar los otros preparados 4 horas más tarde.

Varios fármacos antiepilépticos y tuberculostáticos aumentan el aclaramiento de la T₄. Por mecanismos no bien conocidos, en hipotiroides tratados con T₄ que reciben amiodarona aumenta la T₄ sérica; se desconoce también por qué otros fármacos como la sertralina y la cloroquina aumentan los requerimientos de levotiroxina.

Otro hecho que puede darse es la no sumisión del paciente a las indicaciones terapéuticas, que plantea un problema a veces de difícil solución, habiéndose sugerido la posibilidad de dar todas las dosis de T₄ en una sola toma semanal y bajo la oportuna supervisión.

Una pérdida significativa de peso puede disminuir los requerimientos de T₄, también los andrógenos ocasionan una disminución de la T₄GB, por ejemplo en mujeres en tratamiento con T₄ y andrógenos por un cáncer de mama; en estos casos la dosis de T₄ se reduce a veces hasta un 50%. En personas mayores con hipotiroidismo las dosis sustitutivas de T₄ pueden disminuir sobre todo en relación con reducción de la masa corporal.

Teniendo en cuenta la vida media larga que tiene la T₄, no tendría demasiada importancia si el paciente, por algún efecto adverso colateral, la suprime durante unos pocos días. Hay que recordar también que en el medio hospitalario a un paciente hipotiroideo mantenido con terapia parenteral se le puede administrar la dosis de T₄ por esta vía, un 75% de la dosis oral que tomaba.

Cuando se comprueba la asociación de insuficiencia suprarrenal con hipotiroidismo debe iniciarse siempre el tratamiento con glucocorticoides antes de iniciar la administración de T₄.

La T₃ no se considera actualmente como terapéutica sustitutiva de mantenimiento en el hipotiroidismo, pero levotiroxina sintética y liotironina se han combinado en una proporción 4 a 1 en un intento de obtener la fórmula más adecuada para conseguir eutiroidismo en los pacientes hipotiroides; sin embargo los datos de la literatura no apoyan la utilidad de esta asociación y siguen aconsejando la monoterapia con levotiroxina como el tratamiento de elección para el hipotiroidismo clínico^{12,13}.

Hipotiroidismo subclínico

El hipotiroidismo subclínico se caracteriza por una concentración sérica de T₄L normal con un aumento de la T₄SH circulante; es una situación bastante frecuente en la pobla-

ción general, sobre todo en mujeres en la edad perimenopáusicas y en personas mayores; la causa más frecuente es la T₄CA, aunque puede darse en casos de disgenesia tiroidea, posttiroidectomía parcial o radiación externa del cuello o por administración de I-131, en la tiroiditis de Riedel o déficit importante de yodo. Todas estas causas citadas condicionarían una progresión del hipotiroidismo subclínico, que es más probable que sea reversible o transitorio cuando es secundario a una tiroiditis subaguda, o postparto, y en los casos inducidos por amiodarona, por citoquinas, por litio, por anti-tiroideos.

El término subclínico, o bioquímico como prefieren otros, sugeriría en principio que sólo existe una alteración de las cifras del laboratorio, pero sin alteración clínica, y esto no es exacto porque la experiencia demuestra otra cosa, ya que muchos de estos pacientes se quejan de falta de memoria, disminución de fuerza muscular, calambres, intolerancia al frío, depresión, ansiedad, aumento de peso, estreñimiento, edema generalizado, y por otra parte se pueden encontrar alteraciones lipídicas como hipercolesterolemia y aumento de colesterol-LDL y otros efectos sobre el sistema cardiovascular, como por ejemplo disfunción sistólica media, hipertensión diastólica, engrosamiento de la íntima-media arterial, etc.¹⁴.

Es difícil explicar por qué pacientes con hipotiroidismo subclínico parecen sintomáticos mientras otros con el mismo nivel de T₄L no tienen síntomas; análisis repetidos de T₄SH y T₄L vienen a confirmar que parece existir una relación fija muy estrecha entre T₄SH y T₄L en cada paciente, que sería como un punto de trabajo del eje hipófiso-tiroideo.

El tratamiento del hipotiroidismo subclínico ha sido objeto de amplia discusión, teniendo en cuenta la evolución espontánea a remisiones que se observa en algunos casos y la forma fluctuante de las cifras de T₄SH, desde ligeros aumentos en unos casos a la normalidad en otros.

Parece razonable admitir las recomendaciones de algún consenso en el sentido de comenzar tratamiento con levotiroxina en los casos en que la T₄SH sea mayor de 10 mU/l; es verdad que se precisa individualizar algunos casos cuya T₄SH esté comprendida entre 4,5 y 10 mU/l, por ejemplo en niños con hipotiroidismo subclínico, en mujeres embarazadas, o en casos de T₄CA con bocio o con títulos elevados de anticuerpos¹⁵.

El tratamiento debe hacerse con levotiroxina a la dosis necesaria para conseguir la normalización de la T₄SH sérica; las dosis a emplear son mucho menores en los pacientes de más edad, en que se puede empezar con dosis de 25-50 µg/día y comprobación de T₄SH y T₄L en 6 semanas para ajuste de dosis. En los casos en que no se consideró necesario iniciar tratamiento con T₄ deberían hacerse controles analíticos cada tres meses.

Se ha discutido si realmente merecería la pena introducir la valoración de T₄SH como despistaje de posible disfunción tiroidea en los adultos, con especial énfasis en las mujeres de más edad, sin embargo no ha habido consenso en este sentido por no encontrarse demasiadas ventajas, sin embargo sí sería aconsejable la determinación de T₄SH en mujeres en edades perimenopáusicas o en personas mayores que consultan por síntomas inespecíficos, aparentemente no relacionados.

Coma mixedematoso

El coma mixedematoso es una situación final de un hipotiroidismo no tratado, o que ha recibido terapéutica insuficiente, o en el que determinados factores precipitantes han provocado alteraciones cardiovasculares y del sistema nervioso central. En realidad el nombre con el que es conocido en la literatura es exagerado, ya que muchos de estos pacientes están estuporosos pero no llegan a una situación de coma. El cuadro clínico se caracteriza por pérdida de fuerza, hipotermia, hipoventilación, hipoglucemia, hiponatremia, estupor y en algunos casos coma, que puede tener una evolución fatal; la mayoría de las veces son personas mayores que suelen tener enfermedades pulmonares y vasculares asociadas, y en ocasiones se puede obtener una historia previa de enfermedad tiroidea no tratada, o mal tratada, o de tratamiento con I-131, o de cirugía tiroidea^{5,16}.

El coma mixedematoso es más frecuente en las mujeres, suelen presentar obesidad, bradicardia e hipotermia, palidez amarillenta de la piel, macroglosia, edema periorbitario y a veces se pueden encontrar enfermedades concomitantes como neumonía, infarto de miocardio, trombosis cerebral o hemorragia digestiva. La analítica muestra hipercolesterolemia, T4L baja y un aumento considerable de la TSH; suelen encontrarse también anticuerpos antitiroideos muy positivos, que confirmarían la existencia de TCA.

En la fisiopatología del coma mixedematoso debe considerarse la hipercapnia e hipoxia, disminución del aclaramiento de agua libre con hiponatremia y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH), así como hipotermia, que a veces es difícil de comprobar si no se tiene un termómetro de amplia escala.

El tratamiento requiere una dosis inicial de 300 a 500 µg de levotiroxina intravenosa y después 50-100 µg por vía intravenosa (iv) diariamente hasta que se pueda iniciar la administración oral. En el caso de no comprobar mejoría en las primeras 24-48 horas se podría administrar liotironina 25 µg iv cada 8 horas.

La hipotermia debe tratarse con mantas ya que un recalentamiento activo es muy peligroso por la vasodilatación periférica que provoca. En general se requiere asistencia respiratoria mecánica ante el menor signo de insuficiencia respiratoria. Si existe hipotensión puede utilizarse transfusión de sangre total para restaurar el volumen sanguíneo. Debe administrarse a todos los pacientes fosfato de hidrocortisona iv 100 mg cada 6 horas; posteriormente convendrá comprobar la función suprarrenal, teniendo en cuenta que puede haber insuficiencia adrenal asociada a hipotiroidismo. No hay que olvidar el tratamiento de los posibles factores precipitantes, como infecciones respiratorias o urinarias, que son

frecuentes en estos casos, y realizar los oportunos cultivos y antibiogramas.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Guía de práctica clínica
- ✓ Epidemiología

1. Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. The thyroid gland. En: Gardner D, Shoback D, editores. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 8th ed. London: McGrawHill; 2007. p. 209-80.
2. Roberts CGP, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004;363:793-803.
3. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1998-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:489-99.
4. ●● DeGroot LJ, Jameson JL. Hypothyroidism and myxedema coma. En: *Endocrinology*. 5.ª ed. Vol 2. Cap. 105. Philadelphia: WB Saunders Co; 2005.
5. Gillan M, Kopp P. Genetic defects of thyroid hormone synthesis. *Curr Opin Pediatr*. 2001;13:364-72.
6. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev*. 1993;14:348-99.
7. Zulewski H, Müller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:771-6.
8. Tachman ML, Guthrie GP. Hypothyroidism: diversity of presentation. *Endocr Rev*. 1984;5:456-65.
9. Canaris CJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med*. 1997;12:544-50.
10. Berst GC, Osburne RC, O'Brian JJ, Georges IP, Burman KD. Fasting decreases thyrotropin responsiveness to thyrotropin-releasing hormone: a potential cause of misinterpretation of thyroid function tests in the critically ill. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57:380-3.
11. Sawin CT, Geller A, Hershman JM, Castelli W, Bacharach P. The aging thyroid: the use of thyroid hormone in older persons. *JAMA*. 1989;261:2653-5.
12. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Review: Treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4946-54.
13. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2592-9.
14. ● Papi G, Uberti ED, Betterle C, Carani C, Pearce EN, Braverman LE, et al. Subclinical hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14:197-208.
15. ● Gharib H, Tuttle M, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1581-5.
16. Ollero García-Agulló D, Herrera Pombo JL. Caso 11. Mujer de 76 años con disminución del nivel de conciencia. En: Herrera Pombo JL, editor. *Casos clínicos en Endocrinología y Nutrición*. Madrid: HABA; 2007. p. 117-24.

Páginas web

www.fisterra.com/guias/2/hipotiroidismo.htm
www.tiroides.net/subclinico.htm