



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 tirotropina (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 tirotropina y tiroxina libre séricas son esenciales • La tirotropina es de gran valor diagnóstico, su ligero aumento con tiroxina libre normal constituye el hipotiroidismo subclínico, muy frecuente • En el hipotiroidismo central la tirotropina 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 tirotropina 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 tirotropina 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 tirotropina 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 años⁵.

Desde el punto de vista fisiopatológico, en el hipotiroidismo existe un fallo en los efectos de la T4 sobre la calorigénesis 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 dehidrogenasas 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 genómicas⁶.

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 defectuosa 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 necesitan 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 (antitiroideos, 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 vitiligo, 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 yododinasas 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 Wolff-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 yodada⁶.

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. Anticuepos 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. Señalamos 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 hipotiroidismo con síntomas como mialgia, pérdida de fuerza, rigidez, calambres, fatigabilidad, en relación con una significativa disminución de la fosfocreatina en el músculo. La creatinasa (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.

Diagnóstico del hipotiroidismo

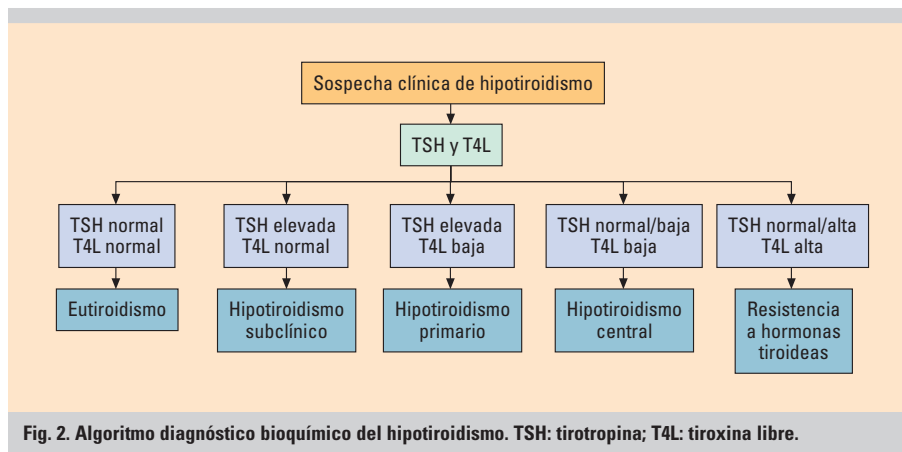
El diagnóstico clínico del hipotiroidismo puede ser muy sencillo, pero en muchos casos esto no es así, teniendo en cuenta además la falta de especificidad de los síntomas y signos del trastorno⁹. La edad es uno de los factores que influye en la clínica, de tal forma que las personas mayores suelen tener 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 eutiroides, 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 hipotálamo-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

TABLA 2
Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo

Pérdida de fuerzas
Piel seca y áspera
Palidez de la piel
Bradilalia
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



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 pod 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 m μ g/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 malabsorción; 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 hipotiroideos tratados con T₄ que reciben amiodarona aumenta la TSH 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 hipotiroideos; 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 TSH 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 TCA, 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 antitiroideos.

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 TSH y T₄L vienen a confirmar que parece existir una relación fija muy estrecha entre TSH y T₄L en cada paciente, que sería como un punto de trabajo del eje hipofiso-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 TSH, 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 TSH sea mayor de 10 mU/l; es verdad que se precisa individualizar algunos casos cuya TSH esté comprendida entre 4,5 y 10 mU/l, por ejemplo en niños con hipotiroidismo subclínico, en mujeres embarazadas, o en casos de TCA con bocio o con títulos elevados de anticuerpos¹⁵.

El tratamiento debe hacerse con levotiroxina a la dosis necesaria para conseguir la normalización de la TSH sérica; las dosis a emplear son mucho menores en los pacientes de más edad, en que se puede empezar con dosis de 25-50 μ g/día y comprobación de TSH 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 TSH 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 TSH 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 estupefactos 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
 - ✓ Ensayo clínico controlado
 - ✓ Epidemiología
 - ✓ Artículo de revisión
 - ✓ Guía de práctica clínica
1. Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. The thyroid gland. En: Garner 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, Osborne 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