

Hipotiroidismo

J. Pineda^{a,b}, J.C. Galofré^{b,c}, M. Toni^{b,d} y E. Anda^{a,b}

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. Navarra. España. ^bInstituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdISNA). Pamplona. España. ^cDepartamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España. ^dEndocrinología y Nutrición. Hospital García Orcoyen. Estella. Navarra. España.

Palabras Clave:

- Hipotiroidismo
- Hipotiroidismo subclínico
- Tirotropina
- Levotiroxina

Resumen

Introducción. El hipotiroidismo se define como la situación clínica derivada de la falta de acción de las hormonas tiroideas en los diferentes tejidos.

Etiología. En la mayoría de las ocasiones se debe a una alteración en la glándula tiroidea (hipotiroidismo primario). Las causas más frecuentes de hipotiroidismo en el mundo son: en las zonas endémicas la deficiencia de yodo, y en las zonas yodo suficientes la tiroiditis crónica autoinmune.

Epidemiología. El hipotiroidismo es la alteración de la función tiroidea más frecuente. El hipotiroidismo subclínico puede presentar una prevalencia cercana al 10 %, especialmente en personas de edad avanzada.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico. Los síntomas son inespecíficos, por lo que el diagnóstico se fundamenta en las pruebas de laboratorio (principalmente la determinación de TSH).

Tratamiento. El tratamiento de elección en el momento actual sigue siendo levotiroxina. Los efectos deletéreos para la salud y el beneficio del tratamiento sustitutivo continúan siendo controvertidos en el hipotiroidismo subclínico. Existe consenso para iniciar tratamiento con levotiroxina, si los niveles de TSH son superiores a 10 mU/l o en determinadas situaciones clínicas.

Keywords:

- Hypothyroidism
- Subclinical hypothyroidism
- Thyrotropin
- Levothyroxine

Abstract

Hypothyroidism

Introducción. Hypothyroidism is defined as the clinical condition resulting from the lack of action of thyroid hormones in different tissues.

Aetiology. In the majority of cases is due to a defect in the thyroid gland (primary hypothyroidism). The most common cause worldwide is iodine deficiency although in iodine-sufficient areas chronic the leading cause is autoimmune thyroiditis.

Epidemiology. Hypothyroidism is the most frequent thyroid dysfunction, especially subclinical hypothyroidism, which can reach 10 % prevalence in the elderly.

Clinical manifestations and diagnosis. Clinical manifestations are not specific, so the diagnosis is based on laboratory tests (mainly TSH determination).

Treatment. Levothyroxine remains the treatment of choice. The deleterious health effects and the benefits of levothyroxine replacement therapy remain controversial in subclinical hypothyroidism. There is consensus to start treatment if TSH levels are greater than 10 UI/l or in certain clinical situations.

*Correspondencia

Correo electrónico: jj.pineda.arribas@navarra.es

Introducción

Se define como hipotiroidismo la situación clínica producida por un déficit de la actividad de las hormonas tiroideas en los diferentes tejidos del organismo. Es por tanto un término muy amplio, con manifestaciones clínicas comunes, independientes de la etiología del hipotiroidismo.

Esta situación puede deberse a una deficiente producción de hormonas por la glándula tiroidea (hipotiroidismo primario) o a una insuficiente estimulación de esta por la tirotrópina (TSH), debido a una afectación hipotálamo-hipofisaria (hipotiroidismo central). En muy pocos casos el hipotiroidismo se debe a mutaciones (con pérdida de función) en los genes relacionados con la señalización hormonal en los diferentes tejidos.

Ante una pérdida de producción hormonal por parte del tiroides, se producen tres efectos compensatorios. El primero es el aumento progresivo de los niveles de TSH para elevar la producción de hormonas tiroideas. El segundo es una mayor producción de triyodotironina (T3) respecto a tiroxina (T4) (ahorro de un átomo de I) y el tercero el aumento de la deyodinación de T4 a T3 en los tejidos periféricos.

Estos cambios se producen de manera gradual y progresiva. Inicialmente observamos niveles de TSH elevados con T4 libre (T4L) normal (hipotiroidismo subclínico) que puede evolucionar hacia un hipotiroidismo manifiesto o clínico (TSH elevada y T4L disminuida) y en los casos más graves podría culminar en un coma mixedematoso.

Epidemiología

El hipotiroidismo (clínico o subclínico) es la alteración de la función tiroidea más frecuente. En estudios epidemiológicos se observa una prevalencia de hipotiroidismo clínico del 0,3-0,5% y de hipotiroidismo subclínico del 4,3-9,5%^{1,2}. Los datos de prevalencia de hipotiroidismo están influenciados por el nivel de TSH para definir hipotiroidismo, el estado nutricional de yodo de la población estudiada y la edad. La alta prevalencia de hipotiroidismo (principalmente subclínico) en personas mayores y su escasa relevancia clínica ponen de manifiesto la necesidad de utilizar rangos de TSH ajustados a la edad del paciente. La prevalencia de hipotiroidismo es aproximadamente 5 veces mayor en las mujeres.

En España disponemos de datos de un estudio realizado en Cataluña, con una prevalencia de hipotiroidismo del 3,8%, que alcanzaba el 6,9% en mayores de 60 años³.

Etiología

Podemos clasificar el hipotiroidismo en función de dónde se encuentre el defecto en el sistema hipotálamo-hipófisis-tiroides-tejidos periféricos. En la mayoría de los casos el defecto se encuentra en la glándula tiroidea (hipotiroidismo primario). Menos frecuentemente es de origen central (hipotálamo: terciario o hipofisario: secundario) y de manera excepcional el defecto se localiza en los tejidos diana (resisten-

TABLA 1
Etiología del hipotiroidismo

Hipotiroidismo primario

Pérdida de tejido tiroideo funcioneante

Tiroiditis crónica autoinmune

Hipotiroidismo transitorio autoinmune (tiroiditis silente, posparto, citoquinas)

Enfermedades infecciosas o infiltrativas (tiroiditis subaguda, tiroiditis de Riedel, amiloidosis)

Ablación: cirugía, radioterapia

Disgenesia tiroidea

Defectos funcionales en la síntesis o liberación de las hormonas tiroideas

Defectos congénitos en la síntesis de hormonas tiroideas

Transporte y utilización del yodo: mutación transportador NIS, DEHAL, síndrome de Pendred

Defectos en la expresión o función de la peroxidada tiroidea

Defectos en la síntesis de tiroglobulina

Déficit o exceso de yodo

Fármacos: litio, amiodarona, INF, IL 2, antitiroideos, inhibidores de tirosincinasa

Hipotiroidismo central (hipotálamo-hipofisario)

Pérdida de tejido funcioneante

Tumores: adenomas hipofisarios, craneofaringioma, meningioma, disgerminoma, metástasis

Ablación: cirugía, radioterapia

Traumatismos craneoencefálicos

Vascular: necrosis isquémica hipofisaria, aneurisma de carótida interna

Infiltrativas-infecciosas: sarcoidosis, histiocitosis, hemocromatosis, tuberculosis

Hipofisitis crónica linfocítica

Congénito: hipoplasia hipofisaria, displasia septo-óptica

Fármacos: dopamina, glucocorticoides, bexaroteno

Defectos funcionales en la síntesis o secreción de TSH

Defectos en el receptor de TRH

Defectos en la síntesis TSH-β

Defectos en los factores de transcripción hipofisarios: Pit-1

Defecto periférico a la acción de las hormonas tiroideas

Resistencia generalizada a la acción de las hormonas tiroideas

Hipotiroidismo por consumo

DEHAL: yodotirosina deshalogenasa; IL-2: interleuquina 2; INF: interferón; NIS: transportador sodio/yodo; TRH: hormona liberadora de TSH; TSH: hormona estimulante del tiroides; TSH-β: subunidad β de TSH.
Modificada de Wiersinga W³⁰.

cia periférica a las hormonas tiroideas). Las diferentes etiologías vienen reflejadas en la tabla 1.

Hipotiroidismo primario

El hipotiroidismo primario se produce habitualmente por una pérdida de tejido tiroideo funcioneante y menos frecuentemente por una alteración en su funcionamiento. La disminución de la producción de T4 y T3 causa un aumento compensatorio de los niveles de TSH. Este aumento compensatorio restaura inicialmente los niveles de T4 y T3, pero si persiste el daño tiroideo, estos niveles tienden progresivamente a disminuir. Este fenómeno compensatorio nos permite distinguir dos tipos de hipotiroidismo primario:

1. Hipotiroidismo clínico (evidente o manifiesto). Se encuentra una TSH elevada y niveles de T4 y T3 disminuidos y, por tanto, una mayor intensidad de hipotiroidismo.

2. Hipotiroidismo subclínico. La TSH está elevada, pero los niveles de T4 y T3 son normales. Se trata de un hipoti-

roidismo de menor intensidad y que generalmente precede a un hipotiroidismo más intenso.

Tiroiditis crónica autoinmune

La tiroiditis crónica autoinmune o tiroiditis de Hashimoto es la causa más frecuente de hipotiroidismo en zonas yodosuficientes, tanto en niños como en personas adultas.

Se caracteriza por una destrucción de la glándula tiroidea por el sistema inmune. Se produce una infiltración linfocitaria de la glándula (linfocitos T sensibilizados), generando una destrucción de los folículos tiroideos, así como fenómenos de fibrosis junto con una hiperplasia compensadora. El resultado final es la pérdida progresiva de la producción hormonal por parte del tiroides.

Existe una predisposición genética, lo que explica una alta incidencia familiar, pero también influyen factores ambientales. Es entre 5-10 veces más frecuente en las mujeres.

El dato característico es la presencia de autoanticuerpos contra algunos antígenos tiroideos: peroxidasa tiroidea (TPO), tiroglobulina (Tg) y el receptor de TSH. El diagnóstico se basa en la detección de estos anticuerpos antitiroides, siendo de mayor utilidad clínica los anti-TPO (son positivos en más del 90% de los pacientes) y de menor utilidad los anti-Tg⁴.

La tiroiditis silente y la tiroiditis posparto son variantes de la tiroiditis crónica, pero de una presentación subaguda, no asociada a dolor cervical. Presentan habitualmente una fase inicial de hipertiroidismo seguida de una fase posterior de hipotiroidismo. Pueden presentarse episodios recurrentes y tienen una tasa variable de hipotiroidismo definitivo, siendo más llamativo en la tiroiditis posparto que puede llegar a un 30%⁵.

Ablación del tejido tiroideo

Cirugía. La frecuencia de hipotiroidismo va a depender principalmente del tipo de cirugía realizada. Si se ha realizado una tiroidectomía total, todos los pacientes van a requerir el inicio de tratamiento sustitutivo inmediatamente después de la cirugía. Si se ha realizado una hemitiroidectomía los resultados son más variables, siendo de aproximadamente el 20% los que necesitarán tratamiento sustitutivo⁶. Los niveles de TSH previos a la cirugía y la positividad de anticuerpos anti-TPO aumentan notablemente la tasa de hipotiroidismo.

Yodo-131. En el caso del tratamiento con yodo-131 (¹³¹I), la aparición de hipotiroidismo va a depender de la enfermedad tiroidea de base, la positividad de anticuerpos antitiroides y la dosis de ¹³¹I administrada.

En los pacientes con enfermedad de Graves-Basedow tratados con ¹³¹I observamos hipotiroidismo en aproximadamente el 90% de los pacientes. Habitualmente aparece en el primer año postratamiento, pero puede aparecer en años posteriores⁷.

En los pacientes con bocio nodular hiperfuncionante, la frecuencia de hipotiroidismo postablación con ¹³¹I es menor, siendo cercana al 10%.

Radioterapia externa. Tiene un efecto dosis-dependiente. Generalmente aparece de forma tardía a la administración de

la radioterapia. Puede aparecer hipotiroidismo hasta en el 30% de los pacientes⁸.

Yodo

Globalmente la deficiencia de yodo es la causa más frecuente de hipotiroidismo en el mundo. Generalmente aparece en zonas geográficas con suelos pobres en este mineral y que no disponen de herramientas para la suplementación de yodo (habitualmente sal yodada).

La glándula tiroidea, ante una exposición a grandes cantidades de yodo, responde con un descenso en su organificación y la síntesis de hormonas tiroideas (efecto Wolff-Chaikoff), con normalización progresiva hacia su situación basal. Algunos pacientes, especialmente aquellos con autoinmunidad tiroidea, precisan más tiempo para la recuperación y por tanto pueden pasar por un periodo de hipotiroidismo.

Podemos encontrar grandes cantidades de yodo en antisépticos tópicos (povidona yodada), jarabes, polivitamínicos, fármacos (amiodarona), contrastes yodados, algas.

Hipotiroidismo central

Ver más adelante en la sección hipotiroidismo central.

Síndrome de resistencia generalizada a la acción de las hormonas tiroideas

Es una enfermedad poco frecuente que se hereda habitualmente de forma autosómica dominante. Se caracteriza por presentar una dificultad en la acción de las hormonas tiroideas en los diferentes tejidos. Esta causado por mutaciones en el receptor nuclear de T3.

Los pacientes habitualmente se encuentran clínicamente eutiroideos por un exceso compensatorio de producción hormonal. No obstante, algunos pacientes presentan síntomas de hipotiroidismo.

Análiticamente se caracterizan por presentar niveles de TSH normales o elevados y T4L y T3L elevados y en la exploración podemos encontrar un tiroides aumentado de tamaño.

Clínica

Los signos y síntomas del hipotiroidismo son inespecíficos y dependen principalmente de la intensidad y duración del hipotiroidismo (se tolera mejor cuando aparece gradualmente), así como de la edad y de la situación clínica del paciente.

Los pacientes con hipotiroidismo subclínico pueden encontrarse asintomáticos o presentar una variedad de síntomas inespecíficos, pero que son motivo frecuente para solicitar una consulta médica. En el otro extremo, los pacientes con hipotiroidismo primario y especialmente aquellos con su variedad más extrema (coma mixedematoso) presentan prácticamente todos los síntomas, signos y alteraciones en el laboratorio.

Se han utilizado varias escalas clínicas para valorar la magnitud del hipotiroidismo, no obstante presentan una baja

sensibilidad y especificidad y habitualmente no se usan en la práctica clínica diaria⁹.

Dado que las hormonas tiroideas son necesarias en prácticamente todos los tejidos del organismo, podemos encontrar una multitud de síntomas y alteraciones, reflejando un enlentecimiento de prácticamente todos los procesos metabólicos (tabla 2).

En la piel y mucosas podemos encontrar una piel más pálida, con mayor sequedad y pelo y uñas quebradizas. En casos de hipotiroidismo grave podemos encontrar acumulación de glucosaminoglucanos en diferentes tejidos, manifestándose como engrosamiento de la piel, mucosa faríngea y laríngea, dando lugar a la característica «facies hipotiroidea».

Dado el enlentecimiento del metabolismo, se produce intolerancia al frío, aumento de masa grasa corporal y retención hídrica, con el consiguiente aumento de peso. También se produce un aumento de los niveles de colesterol, principalmente a expensas de la fracción LDL.

Cardiológicamente se observa una disminución de la contractilidad cardíaca, produciendo un menor gasto cardíaco. En formas más graves podemos encontrar bradicardia y derrame pericárdico. Es excepcional que el hipotiroidismo cause insuficiencia cardíaca sin cardiopatía previa.

Podemos encontrar manifestaciones respiratorias generalmente en hipotiroidismos graves, presentando hipoventilación secundaria a la depresión de los estímulos ventilatorios o fenómenos de apnea obstructiva secundarios al engrosamiento faríngeo, laríngeo y lingual.

En el hemograma puede aparecer una anemia normocítica y normocrómica. En aproximadamente un 10% de los pacientes con hipotiroidismo de origen autoinmune puede coexistir una anemia perniciosa¹⁰. Es raro encontrar alteraciones en las pruebas de coagulación, pero el hipotiroidismo es un estado de hipocoagulabilidad.

Es habitual que los pacientes aprecien una disminución del ritmo intestinal o un empeoramiento de su estreñimiento previo. En los casos de origen autoinmune debemos recordar que presentan un mayor riesgo de anemia perniciosa, pero también 4 veces más riesgo de enfermedad celiaca que la población general¹¹.

Las funciones cerebrales superiores pueden estar enlentecidas. Los pacientes suelen referir fatiga, pérdida de su energía, mayor dificultad para la concentración y la memoria, así como mayor tendencia al sueño. Las alteraciones del sistema nervioso periférico se concretan frecuentemente en un sín-

TABLA 2
Signos, síntomas y alteraciones del laboratorio del hipotiroidismo

Síntomas	Signos	Laboratorio
Astenia	Sequedad cutánea	Hiponatremia
Dificultad para la concentración	Palidez cutánea	Hipercolesterolemia
Pérdida de memoria	Pelo y uñas quebradizos	Anemia normocítica
Intolerancia al frío	Macroglosia	Anemia macrocítica
Ganancia de peso	Bradicardia	Aumento de CPK
Estreñimiento	Hiporreflexia	Hiperprolactinemia
Parestesias		
Trastornos menstruales		
Dolores musculares y articulares		

CPK: creatinfosfoquinasa.

drome de túnel carpiano que, a diferencia de otras etiologías, mejora con el tratamiento sustitutivo. Podemos observar un retraso en la fase de relajación de los reflejos osteotendinosos que se correlaciona bien con la gravedad del hipotiroidismo.

En el sistema musculoesquelético destacan los dolores articulares y musculares, pudiendo encontrar elevaciones de la creatinfosfoquinasa.

Las mujeres con hipotiroidismo pueden presentar tanto oligo-amenorrea como menorragias. Podemos encontrar elevación de los niveles de prolactina, secundaria al estímulo de las células lactotropas por la acción de la TRH, pero es excepcional que se acompañe de amenorrea o galactorrea. En los hombres se asocia a disminución de la libido, disfunción eréctil y oligoespermia.

Diagnóstico

Los signos y síntomas del hipotiroidismo son poco específicos, por lo que el diagnóstico se basa fundamentalmente en las pruebas de laboratorio.

Actualmente no hay consenso entre las diferentes sociedades científicas sobre a quién se debe realizar cribado de hipotiroidismo. No obstante, hay suficiente evidencia científica para descartar hipotiroidismo en determinadas situaciones (tabla 3).

TSH y T4L

La determinación de TSH es la más importante en el diagnóstico de hipotiroidismo. Actualmente la mayoría de los laboratorios utilizan ensayos de segunda y tercera generación con una gran sensibilidad y especificidad. Las variaciones de T4L producen un cambio compensatorio exponencial en los valores de TSH, convirtiendo a esta determinación analítica en la prueba más sensible para valorar la función tiroidea. El valor superior de la normalidad de TSH se encuentra cercano a 4 UI/ml. No obstante, en los últimos años algunas sociedades han propuesto un límite superior de la normalidad de 2,5 UI/ml (el 95% de individuos sanos presenta valores de TSH inferiores a este límite)¹². Los valores de TSH también están influidos por el sexo, la etnia y la edad

TABLA 3
Situaciones clínicas en las que está indicado descartar hipotiroidismo

Presencia de alguna de estas enfermedades autoinmunes
Diabetes mellitus tipo 1
Anemia perniciosa
Vitílico
Insuficiencia suprarrenal primaria
Familiares de primer grado de enfermedad tiroidea autoinmune
Historia previa de cirugía tiroidea, radioterapia cervical o tratamiento con ¹³¹ I
Exploración cervical alterada
Tratamiento con amiodarona o litio
Enfermedad psiquiátrica
Si concurre alguno de los siguientes diagnósticos.
Arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca, aumento del intervalo QT,
hipercolesterolemia, hipertensión arterial, hiperlipidemia mixta, alopecia y cambios
en la textura de la piel, estreñimiento, alteraciones menstruales, anemia, astenia, miopatía y aumento de peso

Modificada de Garber JR, et al¹⁴.

(a partir de los 40 años, cada 10 años aumentan sus niveles un 0,3 UI/ml)¹³.

Ante el hallazgo de un nivel de TSH elevado, conviene confirmarlo en una nueva determinación analítica, incluyendo T4L y en ocasiones anticuerpos antitiroideos. Debemos prestar atención a interpretar cuidadosamente los niveles de TSH en pacientes hospitalizados, ya que sus alteraciones se deben en muchas ocasiones a su situación clínica y al uso de determinados fármacos.

Origen

Los valores de TSH y T4L nos orientan hacia el origen de la falta de hormonas tiroideas.

Tiroideo: hipotiroidismo primario. Representa la mayor causa de hipotiroidismo (más del 90% de los casos). Se caracteriza por niveles de TSH elevados y T4L disminuida. En el caso de que presente TSH elevada y T4L normal se denomina hipotiroidismo subclínico.

Hipotálamo-hipofisario: hipotiroidismo central (secundario o terciario). Presenta niveles de T4L bajos y TSH inapropiadamente baja, normal o levemente elevada (se producen isoformas de TSH detectadas por el método analítico pero sin capacidad funcional).

Otras determinaciones de laboratorio

Anticuerpos antitiroideos

Nos ayudan a conocer la etiología autoinmune del hipotiroidismo. Son de especial utilidad en el hipotiroidismo subclínico¹⁴⁻¹⁶. Si son positivos nos indican un mayor riesgo de progresión del hipotiroidismo manifiesto en pacientes con hipotiroidismo subclínico (4,3% anti-TPO positivos frente a 2,6% anti-TPO negativos cada año)¹⁷. Se puede determinar anti-TPO que presenta una sensibilidad del 95% y anticuerpos antitiroglobulina (anti-Tg), estos últimos con una menor sensibilidad, especificidad y utilidad clínica. La determinación de inmunoglobulina estimulante del tiroides o anti-TSHR (anticuerpos estimulantes del receptor de TSH) carece de utilidad en el diagnóstico de hipotiroidismo.

Hormonas hipofisarias

Si el origen del hipotiroidismo es secundario a la afectación de la hipófisis o del hipotálamo, es probable que otros ejes hipotálamo-hipofisarios se encuentren afectados. En esta situación se debe solicitar ACTH, cortisol, prolactina, IGF1, GH, FSH, LH, estradiol (mujeres) y testosterona total (hombres).

Pruebas de imagen

Ecografía tiroidea

No debe utilizarse de manera rutinaria en el diagnóstico de hipotiroidismo de origen tiroideo. Estaría indicada si se detecta un aumento del tamaño tiroideo (bocio) y/o nódulos tiroideos, exactamente igual que en la población general.

En los casos de origen autoinmune, podemos encontrarnos un tiroides de pequeño tamaño (forma atrófica) o un ti-

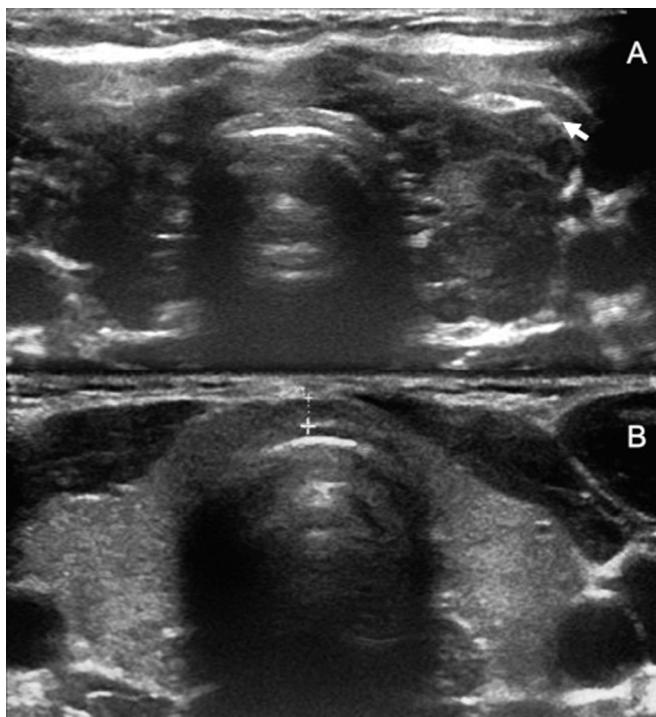


Fig. 1. Alteraciones ecográficas en la tiroiditis de Hashimoto. A. Tiroides afecto de tiroiditis de Hashimoto. Se aprecia un parénquima tiroideo desestructurado, hipoeocogénico y con fibrosis. B. Tiroides normal. El parénquima tiroidea es homogéneo e hiperecogénico.

roides aumentado de tamaño (tiroiditis de Hashimoto), con disminución de la ecogenicidad tiroidea, desestructuración y fibrosis del parénquima tiroideo¹⁸ (fig. 1). En ocasiones las alteraciones ecográficas preceden a la positivización de los anticuerpos antitiroideos.

Resonancia magnética hipotálamo-hipofisaria

Se debe realizar a todo paciente con hipotiroidismo de origen central sin enfermedad hipotálamo-hipofisaria conocida. La etiología más frecuente es un tumor hipofisario, habitualmente mayores de 1cm (macroadenoma).

Diagnóstico diferencial

Síndrome del eutiroideo-enfermo

Algunos pacientes sin enfermedad tiroidea presentan en situaciones clínicas graves (intervenciones, traumatismos, neoplasias, ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos, sepsis, etc.) muestras de hormonas tiroideas alteradas con valores circulantes de T3 bajos. Aunque pueden encontrarse niveles de TSH disminuidos, en la fase de recuperación podemos encontrar niveles de TSH elevados.

Adenomas hipofisarios productores de TSH

Son tumores hipofisarios muy poco frecuentes, generalmente de gran tamaño. Analíticamente presentan valores de TSH, T4L y T3L elevados.

Interferencia por anticuerpos

Los anticuerpos heterófilos, el factor reumatoide o los anticuerpos anti-TSH pueden producir falsas elevaciones de los niveles de TSH.

Insuficiencia adrenal

Presenta ocasionalmente elevaciones de TSH que se corri- gen con la administración de glucocorticoides.

Obesidad

Los pacientes obesos presentan con frecuencia leves elevaciones de TSH, en probable relación con un cambio adaptativo. Estas alteraciones no suelen evolucionar hacia un hipotiroidismo clínico (salvo que exista patología a nivel tiroideo) y se normalizan con la disminución ponderal.

Tratamiento

Levotiroxina es el tratamiento de elección en el hipotiroidismo, por su eficacia en resolver los signos y síntomas de hipotiroidismo, escasos efectos secundarios, larga experiencia en su uso, fácil administración, buena absorción intestinal y bajo coste¹⁹.

Los objetivos del tratamiento son la resolución de los signos y síntomas, la normalización de los niveles de TSH y evitar el sobretratamiento (especialmente en ancianos)¹⁹.

Dosis de inicio

Debe individualizarse en función de las características del paciente (edad, peso, intensidad y etiología del hipotiroidismo, comorbilidades, embarazo o deseo gestacional)¹⁹. Se puede utilizar una dosis calculada (1,6 mcg/kg/día) o comenzar una dosis cercana a 100 mcg/día e ir titulando de manera progresiva.

En pacientes ancianos o con cardiopatía, se deben utilizar dosis menores (25-50 mcg/día), titulando la dosis de manera menos intensa, más espaciada en el tiempo, buscando objetivos de TSH más elevados y evitando el sobretratamiento¹⁹.

Modo de administración

Se recomienda la toma de levotiroxina antes del desayuno (unos 30 minutos), ya que los alimentos pueden interferir su absorción. Igualmente algunos medicamentos como el carbonato cálcico, sulfato ferroso, algunos antiácidos y colestiramina pueden alterarla, por lo que se recomienda que se separe su administración (aproximadamente 4 horas)¹⁹.

La administración nocturna de levotiroxina (unas 3 horas después de la cena) parece que es más eficaz (disminuye más

los niveles de TSH, que la administración matutina)²⁰. Esta puede ser una buena opción, en algunos pacientes con dificultad para controlar la función tiroidea o que no desean la administración matutina.

Ajuste de dosis

La mejoría en los síntomas de hipotiroidismo precisa de aproximadamente 2-3 semanas. La sintomatología del paciente no debe utilizarse para el ajuste de la dosis. La monitorización del tratamiento debe realizarse midiendo los niveles de TSH. El inicio o el cambio de tratamiento precisan de unas 4-8 semanas para observar variaciones en los niveles TSH.

En ocasiones, en la práctica clínica, nos encontramos pacientes con una dosis estable de levotiroxina que en un control analítico presentan valores elevados de TSH. En estos casos es importante insistir en el cumplimiento del tratamiento, observar variaciones ponderales, cambios en la marca de su levotiroxina habitual, así como la introducción de nuevos fármacos (que puedan alterar la absorción de levotiroxina o aumentar sus necesidades).

En otras ocasiones, observamos pacientes que precisan mayores necesidades de las esperadas de levotiroxina. Es recomendable en estos casos, descartar procesos digestivos que puedan alterar su absorción (gastritis por *Helicobacter pylori*, gastritis atrófica y enfermedad celiaca).

Otros tratamientos

Combinaciones T4/T3

Algunos pacientes, a pesar del tratamiento con levotiroxina y habiendo normalizado las pruebas de función tiroidea, continúan con síntomas inespecíficos. Por este motivo, y porque la producción fisiológica de la glándula tiroidea incluye ambas hormonas, se ha suscitado la idea de tratamiento combinado con ambas hormonas. No obstante, actualmente ninguna sociedad científica recomienda el uso combinado^{14-16,19}.

Selenio

La deficiencia de selenio parece asociarse a una mayor presencia de enfermedad tiroidea autoinmune. El tratamiento complementario con selenio disminuye el título de anticuerpos antitiroideos y parece disminuir la tasa de hipotiroidismo en pacientes con tiroiditis posparto^{21,22}. Actualmente no existen evidencias que apoyen su uso en pacientes con hipotiroidismo autoinmune.

Situaciones especiales

Hipotiroidismo subclínico

El término subclínico puede generar cierta confusión. No hace referencia a la ausencia de clínica sino que define un estado bioquímico. El hipotiroidismo se caracteriza por ni-

veles elevados de TSH con niveles normales de T4L y T3L para una población de referencia. Algunos autores diferencian dos categorías en relación con los niveles de TSH: niveles moderadamente elevados de TSH (4,0-10 UI/ml) y niveles más intensamente elevados (más de 10 UI/ml)¹⁵.

Epidemiología

Possiblemente sea la alteración de la función tiroidea más frecuente, afectando a un 4,3-9,5% de la población.

Etiología

La causa más frecuente es la tiroiditis crónica autoinmune. Ante un paciente con hipotiroidismo subclínico tenemos que plantearnos algunas cuestiones antes de decidir el inicio de tratamiento sustitutivo.

1. ¿Qué riesgo de progresión tiene hacia un hipotiroidismo clínico? Los factores que más influyen en la progresión del hipotiroidismo son los niveles iniciales de TSH (superior a 10 UI/ml) y la positividad de los anticuerpos anti-TPO. En el caso de que se presenten ambos, el porcentaje de progresión es de aproximadamente un 4% anual. En el otro extremo, aproximadamente el 62% de los pacientes normalizan en los siguientes meses los niveles de TSH (especialmente si la TSH es menor de 10 UI/ml y los anticuerpos anti-TPO son negativos).

2. ¿Presenta el paciente síntomas de hipotiroidismo? Algunos pacientes presentan síntomas leves de hipotiroidismo en comparación con pacientes eutiroideos; no obstante, hay datos contradictorios sobre si estos síntomas reivierten con el tratamiento sustitutivo con levotiroxina²³. El síntoma que parece mejorar más es el cansancio.

3. ¿Tiene algún efecto negativo para la salud? En los últimos años diferentes estudios han puesto de manifiesto que los pacientes con hipotiroidismo subclínico presentaban un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca y/o enfermedad coronaria, deterioro cognitivo y mortalidad de cualquier causa^{24,25}. Esta asociación no es lo suficientemente constante, por lo que no se puede establecer una relación causal y la evidencia de que el tratamiento sustitutivo mejore esta situación es muy escasa e insuficiente. No obstante, estos efectos negativos son mayores si los niveles de TSH son superiores a 10 UI/ml y en la enfermedad coronaria especialmente si se trata de pacientes jóvenes (menores de 65 años).

Tratamiento

A la hora de decidir el tratamiento tenemos que tener en cuenta varias cuestiones. Se acepta que los pacientes con niveles de TSH superiores a 10 UI/ml se benefician del tratamiento sustitutivo con levotiroxina. En pacientes con niveles de TSH entre 4-10 UI/ml debemos individualizar esta decisión. Parece razonable iniciar el tratamiento si el paciente presenta síntomas sugestivos (se recomienda una prueba terapéutica durante 3 meses), anticuerpos anti-TPO positivos (por su mayor progresión hacia hipotiroidismo clínico), se acompaña de bocio (la TSH alta es el mayor estímulo para el crecimiento tiroideo) o se encuentra en un momento en que las hormonas tiroideas desempeñan un papel crucial (crecimiento en niños o mujeres con deseo gestacional). Si decidimos iniciar tratamiento sustitutivo con levotiroxina, lo haremos en dosis de 25-50 mcg/24 horas y realizaremos un control de los niveles de TSH en 6-8 semanas. Si por el contrario decidimos no iniciar tratamiento, se recomienda un control evolutivo de la función tiroidea en aproximadamente 6 meses (fig. 2).

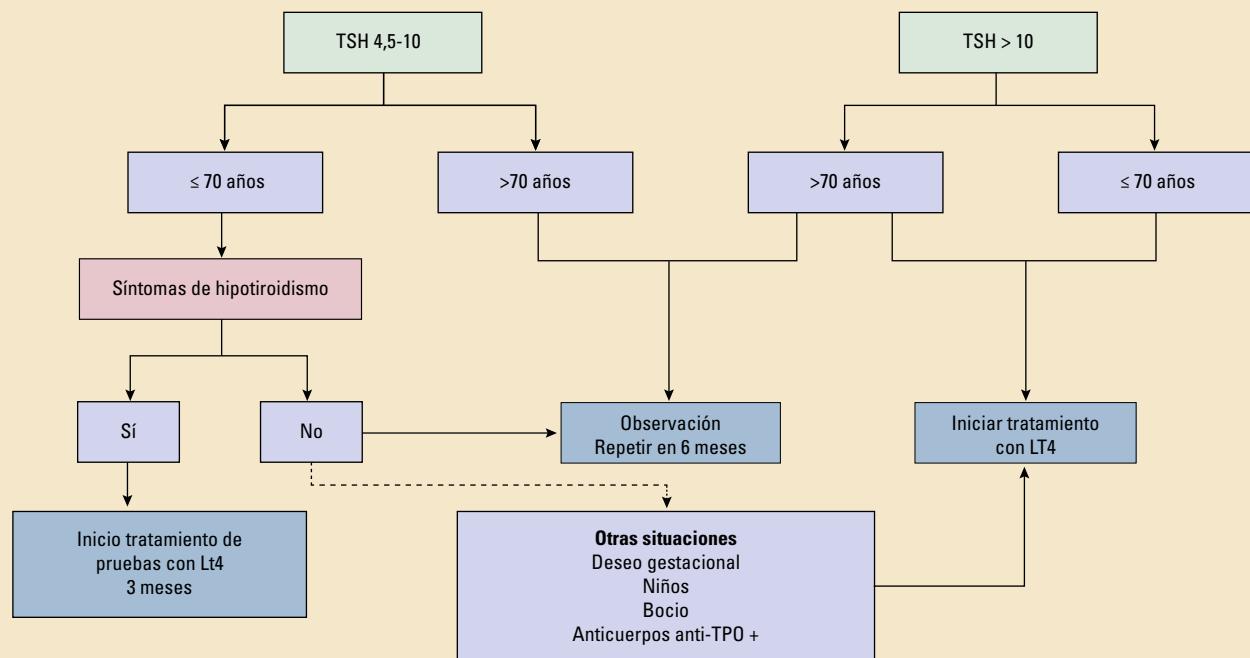


Fig. 2. Algoritmo del tratamiento del hipotiroidismo subclínico. TSH: tirotropina; LT4: levotiroxina; anti-TPO: anticuerpos antiperoxidasa.

Hipotiroidismo central

Definición

Se debe a una insuficiente estimulación de la glándula tiroidea por insuficiente concentración de TSH. En el caso de que la lesión se sitúe a nivel hipofisario (déficit de TSH) lo denominaremos secundario y si esta ocurre a nivel hipotalámico (déficit de TRH) lo llamaremos hipotiroidismo terciario. El hipotiroidismo central (engloba secundario y terciario) es mucho menos frecuente que el hipotiroidismo primario, representando menos del 1% de todos los casos de hipotiroidismo.

Etiología

Las causas que producen hipotiroidismo central vienen reflejadas en la tabla 1. En personas adultas la causa más frecuente son los tumores hipofisarios (adenomas hipofisarios) y el tratamiento quirúrgico y/o radioterápico sobre la zona hipotálamo-hipofisaria²⁶. En otras ocasiones nos encontramos con fenómenos infiltrativos del hipotálamo y la hipófisis (sarcoidosis, histiocitosis, tuberculosis, etc.), procesos autoinmunes (hipofisitis linfocítica crónica), accidentes traumáticos o vasculares, y el efecto de algunos fármacos. Por el contrario, en niños predominan los defectos en el desarrollo de la hipófisis (hipoplasia, displasia septo-óptica) y de manera más excepcional alteraciones genéticas que impiden un adecuado desarrollo de las células tirotropas (errores en factores de transcripción) o la síntesis y liberación de TSH.

Clínica

Los síntomas del hipotiroidismo central son similares al hipotiroidismo primario, habitualmente son más leves y se encuentran enmascarados por otros déficits hormonales acompañantes. Debido a la ausencia de estímulo trófico de TSH sobre las células tiroideas, estos pacientes no presentan bocio en la exploración.

Diagnóstico

Como se ha comentado en el apartado de diagnóstico de hipotiroidismo, los pacientes suelen presentar T4L baja, con niveles variables de TSH (baja, normal o levemente elevada). Se debe estudiar el resto de los ejes hipotálamo-hipofisarios, que habitualmente encontraremos alterados, ya que el eje gonadal y el somatotropo se afectan más precozmente que el eje tiroideo y suprarrenal. El déficit aislado de TSH es posible pero excepcional. Ante su aparición, y sobre todo en pacientes hospitalizados, debemos descartar el efecto de algunos fármacos (dopamina, glucocorticoides) o el síndrome de eutiroideo enfermo. En pacientes sin enfermedad hipotálamo-hipofisaria conocida, se debe solicitar una resonancia magnética dirigida sobre la zona hipotálamo-hipofisaria.

Tratamiento

El tratamiento es el mismo del hipotiroidismo primario y en dosis similares (1,6 mcg/kg/día de levotiroxina). Es importante descartar una insuficiencia suprarrenal antes de iniciar el tratamiento, ya que puede empeorar un déficit de cortisol acompañante. En pacientes con hipotiroidismo primario los niveles de TSH nos son útiles para el diagnóstico y control

de la función tiroidea. Los pacientes con hipotiroidismo central no comparten esta situación y ajustaremos la dosis según los niveles de T4L, siendo nuestro objetivo que esté en la mitad superior del rango de normalidad.

Hipotiroidismo y fármacos

Litio

El mecanismo de acción es desconocido, pero parece interferir la liberación de hormonas tiroideas. Ocurre aproximadamente en el 20% de los pacientes²⁷. La edad, el sexo femenino y la positividad de anticuerpos antitiroideos son factores predisponentes. Generalmente se acompaña de bocio en la exploración y como en otros hipotiroidismos secundarios al uso de fármacos, no requiere la suspensión del tratamiento que lo causa. La decisión de iniciar tratamiento sustitutivo con levotiroxina no es diferente al de las otras etiologías de hipotiroidismo.

Amiodarona

Su mecanismo de acción es el bloqueo tiroideo por su alto contenido de yodo. La existencia de autoinmunidad tiroidea es un factor predisponente como se ha comentado previamente. Ocurre entre un 25-30% de los pacientes que toman amiodarona²⁸. El fármaco se acumula en tejido graso y muscular, por lo que su efecto persiste durante más de 3 meses a pesar de la suspensión del tratamiento. Generalmente no requiere suspender la administración de amiodarona, no obstante, al tratarse de pacientes con cardiopatía es importante individualizar dicha decisión.

Fármacos que alteran la respuesta inmunitaria

El interferón alfa, la interleuquina 2 y alemtuzumab, así como otros fármacos, exacerban o ponen de manifiesto un proceso autoinmune tiroideo. En muchos casos son episodios transitorios (tiroiditis indoloras) y ocurren con menor frecuencia (4-7%) que con los fármacos anteriores.

Inhibidores de tirosincinasa

Producen hipotiroidismo por un mecanismo todavía no bien conocido. Sunitinib es el que mayor porcentaje de hipotiroidismo presenta (35%) pero otros como vandentanib, axitinib, lenvatinib también pueden provocarlo. La incidencia de hipotiroidismo se asocia a la duración del tratamiento.

Bexaroteno

Es de los pocos fármacos que produce hipotiroidismo central.

Coma mixedematoso

Es la forma más grave de hipotiroidismo y actualmente una forma muy poco frecuente de presentación. Generalmente ocurre en personas de edad avanzada, en las que el hipotiroidismo (generalmente de origen autoinmune) se ha ido instaurando lentamente y agravado por una enfermedad intercurrente. Los pacientes presentan grados variables de letargia, somnolencia incluso coma. Asocian hipotermia, hiponatremia,

bradicardia, hipotensión y signos clínicos cutaneomucosos (piel engrosada, macroglosia, edemas).

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y no requiere confirmación diagnóstica para su tratamiento, dado el alto grado de mortalidad (40%)²⁹. Pero parece recomendable la extracción analítica de TSH, T4L y cortisol antes de iniciar el tratamiento sustitutivo.

Se recomienda iniciar tratamiento con levotiroxina e hidrocortisona conjuntamente (ante la posibilidad de insuficiencia suprarrenal asociada) por vía parenteral. Se inicia una dosis de carga de 300-500 mcg intravenosos de levotiroxina y posteriormente unos 100 mcg intravenosos cada 24 horas hasta que sea posible la administración oral. Es importante tratar las causas precipitantes e iniciar soporte ventilatorio cuando sea preciso³⁰.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

- Artículo de revisión
- Guía de práctica clínica

1. ● Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Internal Med.* 2000;160: 526-34.
2. 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 (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:489-99.
3. Lucas A, Julian MT, Canton A, Castell C, Casamitjana R, Martinez-Caceres EV, et al. Undiagnosed Thyroid dysfunction, thyroid antibodies, and iodine excretion in a Mediterranean population. *Endocrine.* 2010;38: 391-96.
4. Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Miyamoto LA, Fleury KA. The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med.* 1993;153:862-5.

5. Stuckey BG, Kent GN, Ward LC, Brown SJ, Walsh JP. Postpartum thyroid dysfunction and the long-term risk of hypothyroidism: results from a 12-year follow-up study of women with and without postpartum thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73:389-95.
6. Su SY, Grodski S, Serpell JW. Hypothyroidism following hemithyroidectomy: a retrospective review. *Ann Surg.* 2009;250:991-4.
7. Cunnien AJ, Hay ID, Gorman CA, Offord KP, Scanlon PWJ. Radioiodine-induced hypothyroidism in Graves' disease: factors associated. *Nucl Med.* 1982;23:978-83.
8. Hancock SL, Cox RS, McDougall IRN. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1991;325:599-605.
9. Zulewski H, Muller 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;82:771-76.
10. Colon-Otero G, Menke D, Hook CC. A practical approach to the differential diagnosis and evaluation of the adult patient with macrocytic anemia. *Med Clin North Am.* 1992;76:581-97.
11. Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, Ekblom A, Ludvigsson JE. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3915-21.
12. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demmers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003;13:3-126.
13. Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid.* 2011;21:5-11.
14. ●● Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2012;22:1200-35.
15. ●● Pearce HS, Brabant G, Duntas L, Monzani F, Peeters R, Razvi S, et al. European Thyroid Association guideline of management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013;2:215-28.
16. ●● Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, Boelaert K, Dayan C, Gurnell M, et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol (Oxf).* En prensa 2015.
17. ● Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3221-6.
18. Anderson L, Middleton WD, Teeffey SA, Reading CC, Langer JE, Desser T, et al. Hashimoto thyroiditis: Part 1, sonographic analysis of the nodular form of Hashimoto thyroiditis. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195:208-15.
19. ●● Jonklaas J, Bianco A, Bauer J, Burman K, Cappola A, Celi F, Cooper D, et al. American Thyroid Association. Guidelines for the treatment of hypothyroidism. *Thyroid.* 2014;24:1670-750.
20. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste JJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med.* 2010;170:1996-2000.
21. Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, Batistakis AG, Giannakopoulos TG, Protopapadakis EE, et al. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 2007;17:609-12.
22. Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The Influence of Selenium Supplementation on Postpartum Thyroid Status in Pregnant Women with Thyroid Peroxidase Autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1263-8.
23. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nymes A, Sundsfjord J, Jenssen TJ. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:145-53.
24. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, et al. Risk for ischemic heart disease and all cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3365-70.
25. Guszkeloo J, Van Exel E, De Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA.* 2004;292:2591-99.
26. Yamada M, Mori M. Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4:683-94.
27. Lazarus JH. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:723-33.
28. Batcher EL, Tang XC, Singh BN, Reda DJ, Hershman JM. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. *Am J Med.* 2007;120:880-5.
29. Dutta P, Bhansali A, Masoodi SR, Bhadada S, Sharma N, Rajput R. Predictors of outcome in myxoedema coma: a study from a tertiary care centre. *Crit Care.* 2008;12(1R1).
30. Wiersinga W. Hypothyroidism and myxedema coma. *De Groot. Endocrinology.* 6 ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2010. p. 1607-22.